

Aus dem Institut für Laboratoriumsmedizin
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Professor Dr. med. Daniel Teupser

**Einfluss von körperlicher Aktivität und Schonverhalten auf den
Tryptophanstoffwechsel bei Patienten mit Depression oder
somatoformer Störung**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Verena Beatrice Kirnich
aus
Altötting
Jahr
2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Markus J. Schwarz

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Thomas C. Baghai
 Prof. Dr. Norbert Müller

Mitbetreuung durch die

promovierten Mitarbeiter: Prof. Rief
 Prof. Schmidmaier
 PD. Dr. Pedrosa

Dekan:

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 13.11.2014

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	8
1.1	Psychoneuroimmunologie.....	8
1.1.1	Psychoneuroimmunologie im Hinblick auf Depression und somatoforme Störung	9
1.2	Depression	11
1.2.1	Epidemiologie	11
1.2.2	Klinisches Erscheinungsbild	12
1.2.3	Pathophysiologische Konzepte	13
1.2.4	Therapieoptionen	18
1.3	Somatoforme Störung.....	19
1.3.1	Epidemiologie	19
1.3.2	Klinisches Erscheinungsbild	20
1.3.3	Pathophysiologische Konzepte	22
1.3.4	Therapieoptionen	23
1.4	Tryptophan- und Kynureninmetabolismus.....	24
1.4.1	Tryptophan	24
1.4.2	Serotoninmetabolismus	25
1.4.3	Kynureninmetabolismus	25
1.5	Immunologische Parameter	27
1.5.1	Tumornekrosefaktor alpha	28
1.5.2	Interleukin 6.....	28
1.5.3	Interleukin 1 Rezeptorantagonist	29
1.6	Sport	29
1.6.1	Biologische Effekte von Sport	30
1.6.2	Psychologische Aspekte von Sport	31
2	Fragestellung.....	32
3	Material und Methoden.....	34
3.1	Probandenrekrutierung.....	34
3.1.1	Telefoninterview.....	35
3.1.2	Diagnostikinterview	35
3.1.3	Einschlusskriterien	36
3.1.4	Ausschlusskriterien	38
3.2	Untersuchungsablauf	39
3.2.1	Studiendesign	39
3.2.2	Gewinnung der Blutproben	41

3.2.3	Algometrie	41
3.2.4	Sport- beziehungsweise Schonungsintervention	42
3.2.5	Aktometrie.....	44
3.2.6	Psychometrische Analyseinstrumente	45
3.2.6.1	Beck-Depressions-Inventar (BDI)	45
3.2.6.2	Symptom Checkliste-90 Revised (SCL-90 R).....	46
3.2.6.3	Screening für somatoforme Störungen 2/7 (SOMS-2 und SOMS-7).....	46
3.2.6.4	Freiburger Persönlichkeitsinventar revised (FPI-R).....	47
3.2.6.5	Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität (FFKA)	47
3.2.6.6	Fragebogen zur sozialen Unterstützung (F-SOZU)	48
3.2.6.7	Trier Inventar für chronischen Stress (TICS-K)	48
3.2.6.8	Strukturiertes klinisches Interview zur Analyse von Persönlichkeitsstörungen (SKID-II).....	49
3.3	Analyse der Blutparameter	49
3.3.1	HPLC zur Analyse der Tryptophanmetabolite.....	49
3.3.2	ELISA zur Analyse von TNF- α , IL-1RA, IL-6	50
3.4	Statistische Analyse	52
4	Ergebnisse	54
4.1	Soziodemographische Parameter der Studienpopulation	54
4.1.1	Medikamenteneinnahme der Patientengruppen.....	56
4.1.2	Komorbiditäten der Patientengruppen	56
4.1.3	Körperliches Aktivitätsniveau der Probanden	57
4.2	Psychometrische Ergebnisse.....	58
4.2.1	Psychometrikergebnisse im Gruppenvergleich	58
4.2.1.1	F-Sozu.....	58
4.2.1.2	BDI.....	59
4.2.1.3	SOMS-7	62
4.2.1.4	SOMS-2	66
4.2.1.5	TICS-K	66
4.2.1.6	SCL-90	67
4.2.1.7	Schlafverhalten vor MZP-1:	70
4.3	Aktometrie	71
4.4	Algometrie	71
4.5	Ergebnisse der Blutparameter:	72
4.5.1	Gruppenvergleich ohne Intervention	72
4.5.1.1	Stabilität der biologischen Parameter im Studienverlauf	72
4.5.1.2	Tryptophanmetabolite.....	73
4.5.1.3	Zytokine	74

4.5.2	Einfluss von Gruppenmerkmalen auf Tryptophanmetabolismus und Zytokinspiegel	75
4.5.2.1	Subgruppe Frauen.....	76
4.5.2.2	Subgruppe ohne Medikation	76
4.5.3	Biologische Parameter nach Sport bzw. Schonungsintervention	78
4.5.3.1	Tryptophan	78
4.5.3.2	5-HIAA als Marker für die Serotoninbioverfügbarkeit	80
4.5.3.3	Kynureninmetabolismus	81
	Kynurenin (KYN)	81
	Kynureninsäure (KYNA).....	83
	3-Hydroxykynurenin (3-HK)	85
	Kynureninsäure zu Kynurenin Ratio (KYNA/KYN)	86
	3-Hydroxykynurenin zu Kynurenin Ratio (3-HK/KYN)	88
	Kynurenin zu Tryptophan Ratio (KYN/TRP).....	90
4.5.4	Immunologische Parameter nach Sport- bzw. Schonungsintervention	92
4.5.4.1	Interleukin 1 Rezeptorantagonist (IL-1RA).....	92
4.5.4.2	Interleukin 6 (IL-6).....	94
4.5.4.3	Tumornekrosefaktor α (TNF- α).....	95
4.6	Korrelationen	97
4.6.1	Korrelationen zwischen biologischen Parametern und Ergebnissen der Psychometrik	97
4.6.2	Korrelationen biologischer und soziodemographischer Parameter	97
5	Diskussion	99
5.1	Repräsentativität der Studienpopulation	100
5.2	Gruppenvergleich ohne Intervention	101
5.2.1	Stabilität der Parameter im 12-wöchigen Studienverlauf	102
5.2.2	Gruppenunterschiede im Tryptophanmetabolismus	103
5.2.3	Gruppenunterschiede im Zytokinstatus	107
5.2.4	Gruppenunterschied bezüglich der Psychometrik	110
5.3	Auswirkungen des Aktivitätslevels auf biologische Parameter und Psychometrik	113
5.3.1	Auswirkungen körperlicher Aktivität	113
5.3.2	Auswirkungen von Schonung	115
5.3.3	Auswirkungen des Aktivitätslevels auf biologische Parameter	115
5.3.3.1	Auswirkungen der Interventionen auf den Tryptophanmetabolismus	116
5.3.3.2	Auswirkungen der Interventionen auf den Zytokinmetabolismus	117
5.3.4	Auswirkungen der Interventionen auf die Psychometrik	119
5.4	Algometrie	122
5.5	Korrelationen	123
5.5.1	Korrelation zwischen biologischen Parametern und Ergebnissen der Psychometrik.....	123

5.5.2	Korrelation zwischen biologischen und soziodemographischen Parametern	124
5.6	Limitationen der Studie	126
5.7	Stärken der Studie	128
5.8	Ausblick	129
6	Zusammenfassung	132
7	Anhang	136
7.1	Abkürzungsverzeichnis	136
7.2	Graphikverzeichnis	138
7.3	Probandenrekrutierung	140
7.3.1	Informationsblatt für Ärzte und Psychologen	140
7.3.2	Flyer zur Rekrutierung von Probanden für die Gruppe MD	141
7.3.3	Flyer zur Rekrutierung von Probanden für die Gruppe SFD	143
7.3.4	Flyer zur Rekrutierung von Probanden für die Kontrollgruppe	144
7.3.5	Telefontermin	145
7.4	Studiendurchführung	147
7.4.1	Informationsblatt	147
7.4.2	Einverständniserklärung	150
7.4.3	Datenschutzerklärung	152
7.4.4	Screening-Fragen Diagnostik-Termin	154
7.4.5	Strukturiertes Klinisches Interview, Diagnostiktermin, Sektion Affektive Syndrome	158
7.4.6	Strukturiertes Klinisches Interview, Diagnostiktermin, Sektion somatoforme Störungen	167
7.4.7	Versuchsteilnehmer-Laufzettel	174
7.4.8	Soziodemographischer Fragebogen	175
7.4.9	F-Sozu	176
7.4.10	SKID-II	178
7.4.11	Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität	185
7.4.12	Fragebögen Messzeitpunkte	186
7.4.12.1	SOMS-7 (MZIP I – VI)	186
7.4.12.2	BDI (MZIP I – VI)	188
7.4.12.3	SCL-90-R (MZIP I – VI)	190
7.4.12.4	TICS-K (MZIP I und VI)	195
7.4.12.5	SOMS-2 (MZIP VI)	196
7.4.13	Schmerzschwellen-Dokumentationsbogen (MZIP I – VI)	199
7.4.14	Intervention Sport / Schonung	200
7.4.14.1	Poster Rückentraining	200
7.4.14.2	Poster Fitness	209
7.4.14.3	Anleitung Aktivitätswoche	217

7.4.14.4	Anleitung Schonungswoche	219
7.4.14.5	Umgang Aktometer.....	219
7.4.14.6	Schlafprotokoll.....	221
7.4.14.7	Ernährungstagebuch.....	222
7.4.14.8	Tagesprotokoll Schonverhalten/Aktivität	224
7.5	Studienabschluss	226
7.5.1	Probandenauszahlung	226
7.5.2	Ergebnisse Sportstudie - Presse.....	227
7.5.3	Probanden-Abschlussbrief.....	228
8	<i>Danksagung</i>	229
9	<i>Literaturverzeichnis</i>	230
10	<i>Eidesstattliche Versicherung.....</i>	243

1 *Einleitung*

1.1 Psychoneuroimmunologie

Hauptfragestellung der Psychoneuroimmunologie ist, inwiefern sich psychisches und emotionales Erleben auf biologische Parameter, sowie zentralnervöse Vorgänge, abbilden lässt. Diese Frage ist vor dem Hintergrund der zunehmenden Inzidenz, sowie der bisher noch nicht vollständig geklärten Pathophysiologie von Depression und somatoformer Störung von zentraler Bedeutung.

Es ist jedem aus dem alltäglichen Leben bekannt, dass sich belastende Umweltereignisse negativ auf die Gesundheit auswirken. Dieser Sachverhalt konnte auch in Studien bestätigt werden. So treten Erkältungskrankheiten gehäuft im Rahmen chronischer Stressperioden auf. Als eine mögliche Ursache hierfür wird eine erhöhte Konzentration proinflammatorischer Botenstoffe, wie beispielsweise Interleukin 6 gesehen (Miller et al., 2009b). Ergänzend zeigen Forschungsergebnisse aus den Bereichen Psychologie, Neurobiologie, Physiologie und Immunologie, dass in diesem Zusammenhang nicht nur das Immunsystem alleine eine Rolle spielt, sondern wechselseitige funktionelle Interaktionen mit dem Nervensystem, sowie dem endokrinen System bestehen (Dantzer et al., 2007).

Darüber hinaus bestehen auch Interaktionen zwischen psychischen Beeinträchtigungen wie chronischem Stress und der Krankheitsprognose. Ein Beispiel hierfür ist der Nachweis, dass starke Stressbelastung die Morbidität und Mortalität von Atemwegsinfektionen, kardiovaskulären Erkrankungen und HIV steigert (Miller et al., 2009b). Auch konnte gezeigt werden, dass psychische Erkrankungen wie beispielsweise eine Depression, die Prognose von organischen Erkrankungen wie einem Myokardinfarkt verschlechtern (van Melle et al., 2004).

Jedoch werden nicht nur physische Erkrankungen durch chronischen Stress getriggert, sondern auch die Entstehung von psychischen Erkrankungen wie Angststörung und Depression wird durch persistierenden Stress begünstigt. Als mögliche biologische Ursachen für diese Assoziation konnten neben Veränderungen des Immunsystems auch Veränderungen des Neurotransmittersystems nachgewiesen werden (Leonard, 2010). Dementsprechend konnte auch ein Zusammenhang zwischen erhöhter Morbidität und Mortalität sowie erhöhten proinflammatorischen Biomarkern, wie sie bei psychischem und physischem Stress, negativen Emotionen und auch Depression gehäuft auftreten, gezeigt werden (Kiecolt-Glaser and Glaser, 2002).

Demgegenüber gibt es jedoch Hinweise, dass sich sportliche Aktivität protektiv auswirkt, indem es die Entzündungsaktivität vermindert und das Immunsystem positiv beeinflusst (Eyre and Baune, 2012).

Die Tatsache, dass sowohl die Prävalenz der Depression als auch der somatoformen Störungen in den letzten Jahren enorm an Häufigkeit zugenommen haben und auch immer jüngere Patienten von diesen Erkrankungen betroffen sind, verdeutlicht die Relevanz, die zugrunde liegenden biologischen Korrelate zu erforschen (Meyer, 2006; Ustun et al., 2004).

1.1.1 Psychoneuroimmunologie im Hinblick auf Depression und somatoforme Störung

Da bisherige Forschungsergebnisse zur Ätiopathogenese von Depression und somatoformer Störung von einer Interaktion verschiedener biologischer Systeme ausgehen, konzentriert sich diese Studie auf die simultane Untersuchung der einzelnen Teilbereiche. Als zentrale Komponente fokussieren wir uns auf das Neurotransmittersystem, sowie dessen Interaktionen mit pro- und antiinflammatorischen Zytokinen als Marker des Immunsystems. Ein Schlüsselement, welches diese beiden biologischen Systeme verbindet, ist der Kynureninstoffwechsel, welcher später näher erläutert wird.

Die ersten Studien, die eine Assoziation zwischen psychiatrischen Erkrankungen, Immunsystem (Zytokinen) und Neurotransmittersystem nachweisen konnten, wurden im Bereich der Onkologie durchgeführt. So konnte gezeigt werden, dass eine Therapie mit proinflammatorischen Zytokinen wie $\text{INF-}\alpha$, über eine Stimulation des Kynureninstoffwechsels, zu einer Reduktion von Plasmatryptophan und somit zu einer depressiven Verstimmung führen kann (Capuron et al., 2002; Wichers et al., 2005).

Trotz der hohen Komorbidität von Depression und somatoformer Störung geben bisherige Forschungsergebnisse Hinweise auf divergierende psychobiologische Stoffwechselwege (Rief et al., 2010; Vaccarino et al., 2008).

Ein bedeutender Faktor bei beiden Erkrankungen, ist die Assoziation zwischen subjektivem Krankheitsgefühl und vermehrter Entzündungsaktivität (Dimsdale and Dantzer, 2007). Sowohl bei Depression als auch bei somatoformer Störung sind Charakteristika, wie Appetitlosigkeit, Müdigkeit und sozialer Rückzug zentrale Komponenten.

Das Überwiegen eines proinflammatorischen Immunstatus in Verbindung mit einem Mangel an monoaminergen Neurotransmittern konnte bei Depression auf metaanalytischem Niveau bestätigt werden (Dowlati et al., 2010, Leonard, 2014).

Bei somatoformer Störung gibt es bisher erst wenige psychobiologische Untersuchungen, jedoch zeigen sich auch hier Auffälligkeiten im Serotoninsystem und im Tryptophanmetabolismus (Maes and Rief, 2012; Rief et al., 2004). In Bezug auf das Immunsystem scheinen eher antiinflammatorische Parameter zu überwiegen (Rief et al., 2001b), jedoch gibt es auch Hinweise, dass insbesondere Einzelkomponenten bei somatoformer Störung, wie die Schmerzschwelle oder das Krankheitsverhalten mit einer Immunaktivierung assoziiert sind (Rief et al., 2010).

1.2 Depression

1.2.1 Epidemiologie

Bei der Depression (gemäß internationaler Klassifikation Major Depression, MD) handelt es sich um die häufigste und somit um eine der bedeutendsten psychiatrischen Erkrankungen. Die „Burden of Disease Study“ der WHO geht davon aus, dass psychische Erkrankungen insbesondere Depressionen, an Bedeutung gewinnen und im Jahr 2020 weltweit auf dem zweiten Platz der Behinderung verursachenden Erkrankungen liegen werden (Blumenthal et al., 2007a).

Jährlich durchleben etwa 15% der Frauen und 8% der Männer in Deutschland eine depressive Phase. Als ursächlich für die zunehmende Depressionsprävalenz und das vermehrte Auftreten bei jüngeren Generationen wird der tiefgreifende Wandel von Gesellschafts- und Arbeitswelt, mit Betonung der Leistungsgesellschaft, sowie steigender beruflicher und privater Instabilität gesehen (Weber et al., 2006).

Eine Erklärung für die nahezu doppelt so hohe Depressionsprävalenz bei Frauen, könnte neben psychosozialen Unterschieden auch biologische Veränderungen, im Zusammenhang mit den Geschlechtshormonen sein (Riecher-Rössler, 2008).

Nahezu ein Drittel aller Erkrankten, das entspricht in etwa einer Million Deutscher, leiden unter einem chronischen Verlauf mit wiederkehrenden Depressionsepisoden (Brakemeier et al., 2008).

Das Krankheitsbild Depression ist sowohl mit einer erhöhten Morbidität, als auch mit erhöhter Mortalität verbunden. Ein bedeutender Grund für die erhöhte Mortalität ist die Suizidalität (ca. 15% der Erkrankten). Jedoch liegt auch ein erhöhtes Erkrankungsrisiko und eine erhöhte Mortalität, aufgrund vermehrt auftretender organischer Erkrankungen wie Osteoporose, Arthritis, Diabetes Typ II, und kardiovaskulärer Erkrankungen vor (Kiecolt-Glaser and Glaser, 2002).

Als mögliche Ursache für diese Assoziation postuliert Kiecolt-Glaser bei Depression eine Immundysregulation mit Hochregulation proinflammatorischer Zytokine. Allerdings muss in diesem Zusammenhang auch der Lebensstil in Betracht gezogen werden, da psychisch Erkrankte überdurchschnittlich häufiger rauchen, Alkoholmissbrauch betreiben und körperlich inaktiver sind (Penninx et al., 1999).

Noch deutlicher erhöht ist die Mortalitätsrate bei der isolierten Betrachtung älterer depressiver Patienten. Hier konnte Penninx et al. 1999 in einer Studie bei 3056 Personen zwischen 55 und 85 in den Niederlanden nahezu eine Verdoppelung der Sterblichkeit innerhalb von vier Jahren zeigen (Penninx et al., 1999). Zur besseren Veranschaulichung ist die beobachtete 5 Jahresmortalität von Patienten mit MD in Diagramm 1 geschlechtergetrennt und im Vergleich zur Kontrollgruppe dargestellt.

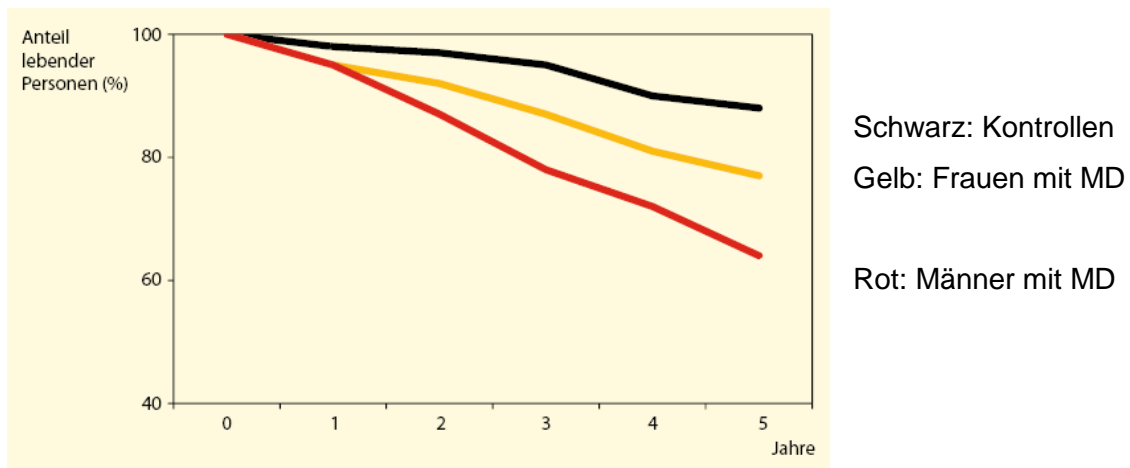


Diagramm 1: 5 - Jahresmortalität bei Patienten mit MD

(Penninx et al., 1999)

Zusammenfassend betrachtet verursacht die Depression neben bedeutendem subjektivem Leid auch eine Beeinträchtigung der somatischen Gesundheit, sowie durch den meist chronisch rezidivierenden Verlauf enorme sozioökonomische Folgen wie Arbeitsausfälle und Frühberentung (Weber et al., 2006).

1.2.2 Klinisches Erscheinungsbild

Der Symptomenkomplex der Depression umfasst neben den typischen emotionalen auch kognitive, motorische, motivationale, und physiologische Teilkomponenten.

Die Klinik der depressiven Episoden ist typischerweise gekennzeichnet durch Beeinträchtigung der Affektlage in Form von Niedergeschlagenheit, trauriger Verstimmtheit, Lustlosigkeit und verminderter Schwingungsfähigkeit, sowie durch einem reduzierten Antrieb. Als Nebensymptome treten häufig Konzentrationsstörungen, Beeinträchtigungen des formalen Denkens in Form von Grübelneigung, sowie übermäßige Schuldgefühle auf.

Bei 40-80% der Erkrankten geht die Depression mit Suizidgedanken einher. Psychovegetativ sind Ein- und Durchschlafstörungen, sowie morgendliches Früherwachen typisch. Häufig besteht auch ein Appetitverlust bzw. ein gesteigerter Appetit, der zu deutlichen Gewichtsänderungen führt (Dimsdale and Dantzer, 2007; Möller et al., 2009).

Die Depression ist bei 75% der Erkrankten eine chronische Erkrankung, mit rezidivierenden Verläufen (Hollon et al., 2006). Erschwerend kommt hinzu, dass bei MD eine hohe Komorbidität mit anderen psychiatrischen Erkrankungen vorliegt, wobei Angststörungen dominieren. Weiterhin bestehen Assoziationen zu Suchterkrankungen, Zwangsstörungen und psychosomatischen Erkrankungen (Kessler et al., 2005).

Risikofaktoren für die Entwicklung einer Depression sind vorangegangene depressive Symptome, Substanzmissbrauch und ein unsicherer Beschäftigungsstatus, beziehungsweise Arbeitslosigkeit (Batterham et al., 2009).

Die diagnostische Einteilung erfolgt anhand international standardisierter Diagnosekriterien wie ICD-10 und DSM-IV. Differentialdiagnostisch abzugrenzen ist die somatogene Depression, bei der somatische Erkrankungen, wie eine Hypothyreose oder depressionsauslösende Pharmaka ursächlich sind.

Die Klassifizierung unserer Studienpopulation erfolgte nach den Kriterien des DSM-IV, welche im Methodenteil noch genauer erläutert werden.

1.2.3 Pathophysiologische Konzepte

Obwohl die Depression, aufgrund der hohen Inzidenz und Prävalenz, ein sehr bedeutsames Krankheitsbild ist, wird die Ätiologie bislang noch nicht in allen Details verstanden. Bisher wurde eine Vielzahl neurobiologischer und psychosozialer Hypothesen generiert, jedoch ist es schwierig, diese zu einem schlüssigen bio-psychosozialen Gesamtkonzept zu vereinen (Eyre and Baune, 2012).

Ein pathophysiologisches Modell ist das **Vulnerabilitäts-Stress Modell**. Es bezieht multiple prädisponierende Faktoren aus verschiedenen Bereichen mit ein. Als biologische Vulnerabilitätsfaktoren konnten eine genetische Disposition, neuroendokrinologische Störungen der Stressregulation, Dysregulationen im Neurotransmitter- und Rezeptorsystem, sowie Fehlsteuerungen plastischer Vorgänge im zentralen Nervensystem (ZNS) nachgewiesen werden (aan het Rot et al., 2009b).

Auf **psychologischer Ebene** werden Störungen des Selbstwertgefühls, Bindungsstörungen und bestimmte Persönlichkeitseigenschaften wie „Tellenbachs Typus melancholicus“ mit übertriebener Ordentlichkeit und Aufopferungsbereitschaft als Risikofaktoren angeführt. Aus psychoanalytischer Sicht wird ein fragiles Selbstwertkonzept mit Entwicklung in der Kindheit als Hauptrisikofaktor für eine Depression erachtet. Verhaltenstheoretische Modelle betonen eine pathologisch veränderte Wahrnehmung der Umgebung, gepaart mit erlernter Hilflosigkeit und Verhaltensdefiziten, sowie fehlender positiver Bestätigung (Möller et al., 2009).

Als **umweltbezogene Vulnerabilitätsfaktoren** gelten traumatische Lebenserfahrungen, übermäßiger Stress, sowie kritische Lebensereignisse (Möller et al., 2009). Auch wurden Assoziationen mit metabolischen Veränderungen wie einem vermindertem Omega-3 Fettsäurespiegel im Missverhältnis zu Omega-6 Fettsäuren beschrieben (Riemer et al., 2010).

Aufgrund von epidemiologischen Beobachtungen zur familiären Häufung von affektiven Erkrankungen wurden Familienstudien zum Einfluss der **Genetik** durchgeführt. Diese zeigten, dass erstgradig Verwandte von Patienten mit Depression ein bis zu 25% erhöhtes Risiko aufweisen an einer Depression zu erkranken (Shih et al., 2004). Jedoch ist das Risiko der Entwicklung einer Depression im Vergleich zu anderen psychiatrischen Erkrankungen, wie der Schizophrenie, nur zu 31-42% auf genetische Faktoren zurückzuführen (Sullivan et al., 2000). Diese Tatsache spiegelt die große Bedeutung externer Faktoren, wie einer übermäßigen Stressbelastung oder nicht adäquat verarbeiteter Traumata, in der Pathogenese wieder.

Als zentrales biologisches Korrelat in der Pathogenese der Depression wird seit über 40 Jahren die **Monoaminmangelhypothese** mit Defekten in der serotonergen und noradrenergen Neurotransmission angeführt.

Die Monoaminmangelhypothese ist jedoch keine singulär wirkende Komponente, sondern mit neurobiologischen Veränderungen, wie Dysregulationen im Tryptophanmetabolismus, einem Überwiegen neuroinflammatorischer Parameter wie IL-6 und TNF- α , sowie Dysregulationen im Bereich der HPA-Achse (Hypothalamus Hypophysen Nebennierenachse) und der Neurogenese assoziiert (Eyre and Baune, 2012).

Auch genetische Komponenten, wie beispielsweise ein Polymorphismus in der Promoter Region des Serotonin Transporter Gens, unterstützen die These von Dysregulationen im Serotoninsystem (Rief et al., 2010). Ein weiterer Befund, der in diesem Zusammenhang festgestellt wurde, ist eine Aktivitätsminderung von Serotoninrezeptoren der Gruppe 5-HT_{1A} (Mossner et al., 2007).

Unterstützt wird die Monoaminmangelhypothese ferner durch die Wirksamkeit von Antidepressiva, welche die Verfügbarkeit von Neurotransmittern steigern. Jedoch muss man hierbei in Betracht ziehen, dass Antidepressiva erst nach einer Verzögerung von 2-3 Wochen ihre volle klinische Wirksamkeit entfalten, obwohl die serotonerge und noradrenerge Neurotransmission unmittelbar erhöht wird.

Aufgrund bisheriger Befunde wird im Moment eher von einer Dysbalance der Neurotransmitter, mit verminderter Dichte und verminderter Sensitivität der Rezeptoren ausgegangen (Möller et al., 2009), beziehungsweise von einer Adaptation von Serotoninrezeptoren, die anfangs der gehemmten Serotoninrückresorption entgegenwirken (Förstl et al., 2006).

Auch bestehen weitere Wirkeffekte von Pharmaka, die auf der Monoaminmangelhypothese basieren. So konnte im Mausmodell durch SSRIs eine Steigerung der Neurogenese im Hippocampus festgestellt werden (Delgado, 2004). Diese Befunde legen nahe, dass die Monoaminmangelhypothese kein alleiniges Erklärungsmodell für die Depressionsentstehung sein kann, jedoch aber eine wichtige Teilkomponente darstellt.

Ein weiteres, durch zahlreiche Daten gestütztes, pathophysiologisches Teilkonzept ist die **Dysfunktion der HPA-Achse** bei Depression. So konnte bei über 60% der Patienten mit Depression eine Überaktivität der HPA-Achse festgestellt werden, die klinisch auch über die fehlende Supprimierbarkeit im Dexamethasonhemmtest nachweisbar ist. Als ursächlich für den Hypercortisolismus wird eine gestörte Feedbackhemmung gesehen (Mossner et al., 2007). Die HPA-Achse ist ein wichtiges stressadaptives System des Menschen, das nicht nur bei Depression, sondern auch schon bei chronischem Stress zu einer pathologischen Überaktivierung mit erhöhten Glukokortikoidkonzentrationen führen kann.

Wie auch die anderen Stoffwechselwege ist auch die HPA-Achse kein isoliert wirkender Stoffwechselweg. So existieren zahlreiche Hinweise auf eine Interaktion sowohl mit dem Serotoninmetabolismus als auch mit dem Immunsystem (beispielsweise den Zytokinen). Auch konnte eine Assoziation zwischen Hypercortisolismus und reduzierter Aktivität von 5HT_{1A} Rezeptoren, sowie eine Stimulation der HPA-Achse durch proinflammatorische Zytokine gezeigt werden (Leonard, 2010).

Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass die HPA-Achse auch mit **strukturellen ZNS Veränderungen** assoziiert ist. So konnte gezeigt werden, dass die Aktivierung von Glukokortikoid Rezeptoren eine Modulation der synaptischen und strukturellen Plastizität des ZNS bewirken kann. So konnte bei depressiven Patienten eine vermehrte Atrophie im Kortex und im limbischen System nachgewiesen werden (Duman and Monteggia, 2006).

In Assoziation mit strukturellen Hirnveränderungen werden auch **neurotrophe Faktoren** wie BDNF (brain derived neurotrophic factor) als mögliche pathophysiologische Korrelate der Depression ausführlich untersucht (Neurotrophin Hypothese). So konnte in post mortem Studien bei Patienten mit Depression eine verminderte Konzentration von kortikalem und hippocampalem BDNF nachgewiesen werden.

Auch stehen hippocampale Läsionen, möglicherweise verursacht durch verminderte neurotrophe Faktoren, mit Angst und Depression in Zusammenhang. Weiterhin scheint auch der Serum BDNF Spiegel bei Patienten mit Depression, im Vergleich zu gesunden Kontrollen, pathologisch erniedrigt zu sein. Demgegenüber konnte festgestellt werden, dass eine antidepressive Therapie zu einer Erhöhung des BDNF Spiegels führt und sich positiv auf die Neurogenese auswirkt (Sen et al., 2008). Brunoni konnte weiterhin feststellen, dass BDNF als Indikator für Neuroplastizität, mit der klinischen Besserung korreliert (Brunoni et al., 2008).

Neben internen Faktoren beeinflussen auch externe Faktoren wie der Umweltfaktor Stress, der seit langem mit der Entstehung von Depression assoziiert wird, den BDNF Spiegel. So konnte festgestellt werden, dass sich Stress, über die verminderte Expression neurotropher Faktoren wie BDNF, negativ auf die Neurogenese auswirkt. Ein weiterer Faktor, der dieses pathophysiologische Teilkonzept der Depression unterstützt, ist die Tatsache, dass BDNF Polymorphismen mit depressionstypischen Eigenschaften einhergehen (Duman and Monteggia, 2006). Des Weiteren existieren auch Befunde, die mit einer postulierten glutamatergen Hyperfunktion bei MD assoziiert sind. So führt die Aktivierung glutamaterger NMDA-Rezeptoren zu einer verminderten Freisetzung von BDNF (Leonard, 2010).

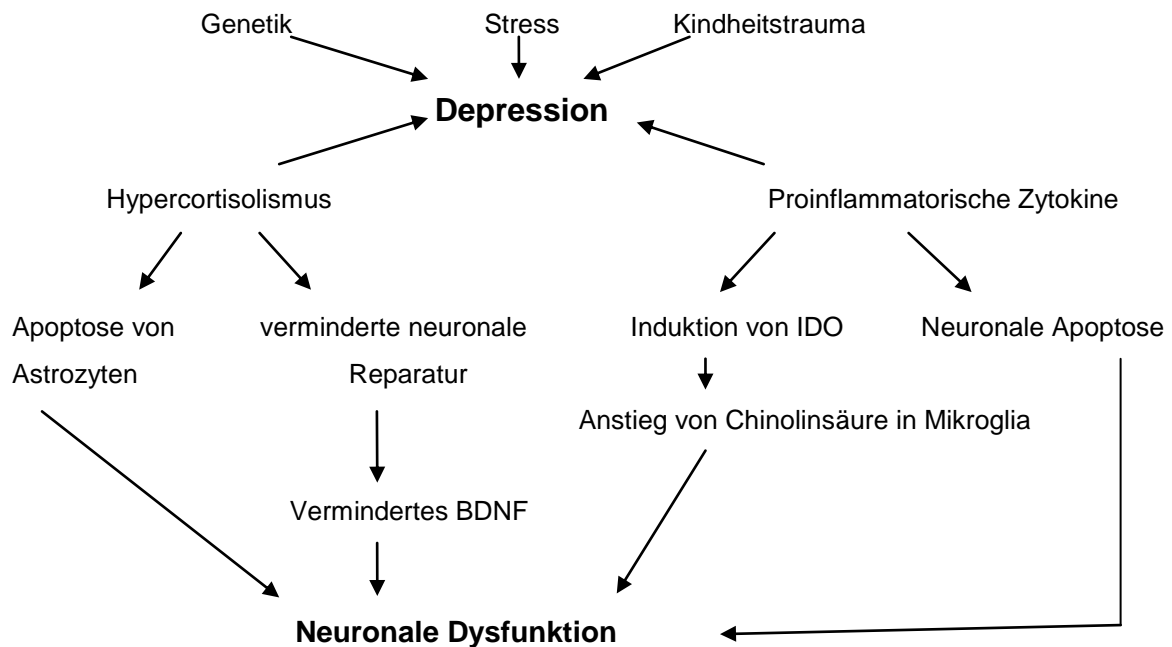
In Bezug auf die Hypothese des „**Inflammatory Response Systems**“ konnte bei Depression auf metaanalytischem Niveau eine erhöhte Konzentration an IL-6 und TNF- α festgestellt werden (Dowlati et al., 2010). Durch die Überaktivierung der proinflammatorischen Zytokine kommt es möglicherweise zu einer Reduktion neurotropher Faktoren, verminderter Neurogenese und einer vermehrten Aktivierung des glutamatergen Stoffwechselweges mit neuronaler Apoptose und oxidativem Stress (Leonard, 2010). Basierend auf der Zytokin-Hypothese der Depression geht man davon aus, dass der proinflammatorische Status sowohl intern, durch organische Entzündungen, als auch extern, durch psychischen Stress, verursacht werden kann (Leonard and Myint, 2009). In Zusammenhang mit dem proinflammatorischen Immunstatus steht möglicherweise eine vermehrte Anfälligkeit gegenüber externen Stressoren (Eyre and Baune, 2012).

Schwerpunkt dieser Arbeit ist jedoch die Interaktion der proinflammatorischen Stoffwechsellage mit dem Neurotransmittermetabolismus, insbesondere mit dem **Kynureninstoffwechsel**.

Einen ersten Hinweis für die pathophysiologische Bedeutung der Aminosäure Tryptophan, dem Ausgangssubstrat des Kynureninstoffwechsels, lieferte der Tryptophandepletionstest, ein Verfahren zur Exploration des zentralen Serotoninmetabolismus (Reilly et al., 1997). Die Ergebnisse zeigten, dass eine verminderte Tryptophanaufnahme zu einem reduzierten Plasmaspiegel und folglich zu einer verminderten zentralen Serotoninproduktion und Freisetzung führt. So bestehen auch Hinweise, dass bei diätetischer Depletion des Serotoninvorläufermoleküls Tryptophan ein Auftreten von depressiven Symptomen begünstigt wird (Ruhe et al., 2007).

Ein vielversprechender pathophysiologischer Mechanismus, der in diesem Zusammenhang intensiv untersucht wird, ist der Kynureninstoffwechsel, sowie die damit in Zusammenhang stehende glutamaterge Hyperfunktion bei MD. Der Kynureninstoffwechsel mit dem Schlüsselenzym IDO (Indoleamin 2,3-dioxygenase) ist ein zentrales Bindeglied zwischen den Dysfunktionen im Neurotransmitterstoffwechsel und der proinflammatorischen Stoffwechsellage. Durch das Überwiegen der proinflammatorischen Zytokine kommt es zu einer vermehrten Verstoffwechselung von Tryptophan zu Kynurenin. Dies führt zu einer Reduktion des Ausgangsproduktes (Tryptophan) für die Serotoninsynthese im Gehirn. Ferner überwiegen bei einer Dysregulation im Kynureninstoffwechsel Neurotoxine wie Chinolinsäure, ein Glutamat-Agonist. Diese Veränderung führt möglicherweise zu strukturellen Hirnveränderungen mit vermehrter Apoptose von Astrozyten, Oligodendrozyten und Neuronen (Leonard, 2010). Der Tryptophan- und Kynureninstoffwechsel, sowie dessen Interaktionen mit proinflammatorischen Zytokinen wird später genauer erläutert. Unterstützt wird die These der **glutamatergen Hyperfunktion** durch Befunde im MRT, welche bei unbehandelten Patienten mit MD erhöhte Glutamatspiegel zeigen konnten. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die glutamaterge Hyperfunktion und der NMDA Rezeptor Agonismus mit depressiver Stimmung assoziiert sind (Muller and Schwarz, 2006).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass in die Pathophysiologie der Depression viele verschiedene Stoffwechselwege involviert sind, die sich wechselseitig beeinflussen. Ein Überblick über die beteiligten Faktoren ist in Diagramm 2 dargestellt.



(Adaptiert, Leonard und Myint 2009)

Diagramm 2: Ätiopathogenese der Depression

1.2.4 Therapieoptionen

Die erfolgversprechendste Therapie der Depression ist ein multifaktorielles Konzept, bestehend aus Psychopharmaka, Psychotherapie, sowie supportiven Massnahmen (Möller et al., 2009).

Bei milden bis moderaten Depressionsformen kann gemäß den Leitlinien auch körperliche Aktivität als alleinige Therapieform angewendet werden (Eyre and Baune, 2012).

Zur Therapie schwerer Formen werden Antidepressiva häufig als Monotherapie, beziehungsweise in Kombination mit Psychotherapie eingesetzt werden. Bei sehr schweren Formen werden zusätzlich Antipsychotika und die Elektrokrampftherapie eingesetzt (Davidson, 2010). Die Pharmakotherapie differenziert sich in Akuttherapie und Langzeittherapie.

Die Langzeittherapie beinhaltet die Erhaltungstherapie, ca. 6-12 Monate, so wie je nach Klinik eine lebenslange Rückfallprophylaxe. Erste Wahl sind zumeist aktivierende selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren (SSRI) wie Citalopram oder Sertralin.

Allerdings erfolgt die Auswahl der Antidepressiva in Anbetracht der klinischen Symptomatik. So werden bei ängstlich agitierten Formen eher sedierende Mittel wie Amitriptylin oder Mirtazapin angewendet. Weitere pharmakologische Therapieoptionen sind reversible MAO-A Hemmer wie Moclobemid, oder selektiv noradrenerg (Reboxetin) und selektiv serotonerg und noradrenerge Antidepressiva (Duloxetine).

Als Phytopharmakon wird hochdosiertes *Hypericum perforatum* (Johanniskraut) bei leichter Depression erfolgreich angewendet (Möller et al., 2009).

Als neue, möglicherweise kausaler wirkende Therapieoptionen sind antiinflammatorische und immunmodulatorische Substanzen in Erprobung. COX-2 Inhibitoren zeigen bisher in Tiermodellen und in klinischen Vorstudien am Menschen gute Ergebnisse (Muller et al., 2009).

Die Tatsachen, dass ca. 30% aller Patienten, auch nach Therapieumstellung, nicht auf die zur Verfügung stehenden antidepressiven Therapieoptionen ansprechen und dass es im Langzeitverlauf häufig zu Rückfällen kommt, zeigt die Dringlichkeit neuer Therapieoptionen auf (Brakemeier et al., 2008; Miller et al., 2009a).

Als effektive und nebenwirkungsarme präventive Maßnahme, um die Inzidenz von Depressionen zu reduzieren, sowie um das Rückfallrisiko bei remittierter Depression zu verringern wird regelmäßige körperliche Aktivität empfohlen (Eyre and Baune, 2012). Pathophysiologischer Hintergrund ist die Modifikation von Immunsystem und Neurotransmittersystem durch eine Vielzahl psychologischer und physiologischer Faktoren. Eine effektive Rezidivprophylaxe ist umso bedeutender, da rezidivierende depressive Episoden die Rate an Chronifizierungen steigern, die komplette Remission verhindern und strukturelle Veränderungen wie die Hippocampusatrophie verursachen (Delgado, 2004).

1.3 Somatoforme Störung

1.3.1 Epidemiologie

Der Formenkreis der somatoformen Störungen beschreibt eine Gruppe psychischer Erkrankungen, die durch körperliche Symptome gekennzeichnet ist, für die kein, beziehungsweise kein ausreichendes organisches Korrelat als Erklärung vorliegt (Pedrosa Gil et al., 2007).

Als soziodemographische Risikofaktoren für Somatisierung gelten weibliches Geschlecht, Alter über 45 Jahre, niedriger Bildungsstand, niedriges Haushaltseinkommen und ländliches Gebiet (Hiller et al., 2006). Häufig besteht auch eine Komorbidität mit Depression (Rief et al., 2010).

Die Prävalenz der somatoformen Störung variiert in den einzelnen epidemiologischen Studien in Abhängigkeit von den Diagnosekriterien zwischen 2-50% (Rief et al., 2001a). In einer Bevölkerungsstudie in Deutschland konnte Hiller zeigen, dass Somatisierung ein alltägliches Problem ist. So litten 81,6% von 2.552 Personen in einem Zeitraum von 7 Tagen an milden körperlichen Beschwerden und 22,1% an mindestens einem Symptom mit schwerer körperlicher Beeinträchtigung (Hiller et al., 2006). Demgegenüber stellte Grabe in einer epidemiologischen Studie mit 4075 Probanden eine Lebenszeitprävalenz von 19,6% für die undifferenzierte somatoforme Störung in Deutschland fest. An einer schweren somatoformen Störung, mit multiplen und chronischen Beschwerden leidet aber Studien zufolge nur höchstens 1% der Bevölkerung (Grabe et al., 2003).

Die Tatsache, dass zwischen einem Drittel und der Hälfte aller Arztkonsultationen aufgrund somatoformer Beschwerden erfolgen, verdeutlicht die immense gesundheitsökonomische Bedeutung. Weiterhin ist die somatoforme Störung für einen großen Anteil krankheitsbedingter Fehltage und frühzeitiger Berentungen verantwortlich (Rief et al., 2006). Somatoforme Störungen verursachen auf diese Weise eine überproportionale und somit kostenintensive Inanspruchnahme von Gesundheit- und Sozialversicherungswesens. Ein weiterer Punkt, der die sozialmedizinische Relevanz der somatoformen Störung unterstreicht, ist die hohe Chronifizierungs- und die niedrige Remissionsrate (Lahmann et al., 2010).

Neben der Klassifikation der somatoformen Störung als eine psychiatrische Diagnose existieren auch innerhalb nahezu allen anderen klinischen Fachdisziplinen funktionelle Syndromdiagnosen wie Fibromyalgie, Globussyndrom oder Reizdarmsyndrom. Zwischen den deskriptiven Syndromdiagnosen bestehen starke Überlappungen, die letztlich unter dem Begriff der somatoformen Störung zusammengefasst werden können. Diese Überschneidung wird auch dadurch bestätigt, dass viele Patienten, sobald sie das Kriterium für ein funktionelles Syndrom erfüllen zumeist auch die Kriterien anderer funktioneller Syndrome oder einer somatoformen Störung erfüllen (Nimnuan et al., 2001).

1.3.2 Klinisches Erscheinungsbild

Die somatoforme Störung bezeichnet das Vorliegen einer breiten Palette an Symptomen, die nicht, oder nicht ausreichend, durch einen organischen Krankheitsprozess erklärbar sind und die die Betroffenen stark beeinträchtigen.

Die am häufigsten auftretenden Symptome in Zusammenhang mit Somatisierung sind Schmerzen, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, sexuelle Gleichgültigkeit, schmerzhaftes Menstruation und erektile Dysfunktion (Hiller et al., 2006).

Das schwerwiegendste Krankheitsbild im Bereich der somatoformen Störungen ist die Somatisierungsstörung. Sie ist gemäß DSM-IV charakterisiert durch einen Beginn vor dem 30. Lebensjahr, einer Symptompersistenz über mehrere Jahre, mindestens zwei gastrointestinale Symptome, vier Schmerzsymptome, ein pseudoneurologisches sowie ein sexuelles Symptom.

Für die undifferenzierte somatoforme Störung wird eine nicht näher spezifizierte Symptompersistenz über 6 Monate verlangt. Bei der Schmerzstörung dominiert das Hauptsymptom Schmerz (Wittchen et al., 1997a). Weitere zu dieser Gruppe zählende Störungen sind die Konversionsstörung (psychische Symptome die sich als Dysfunktion des zentralen Nervensystems äußern), die Hypochondrie (körperliche Symptome als Ausdruck einer zugrundeliegenden Angsterkrankung) und die Körperdysmorphie Störung (Oyama et al., 2007).

Differentialdiagnostisch muss auch ein in Zusammenhang mit den Beschwerden bestehender Substanzabusus, sowie eine verursachende organische Erkrankung ausgeschlossen werden.

Charakteristikum der somatoformen Störung ist sowohl die Persistenz der Beschwerden, als auch die starke subjektive Beeinträchtigung (Lahmann et al., 2010).

Typischerweise insistieren die Patienten auch auf die Existenz einer organischen Genese ihrer Beschwerden, wodurch es zu multiplen und zumeist frustranen diagnostischen Maßnahmen kommt. Aufgrund fehlender organischer Diagnosen sind zumeist beide Seiten enttäuscht und es kommt zu interaktionellen Schwierigkeiten zwischen Behandler und Patient. Als Konsequenz dieser Kommunikationsprobleme und aufgrund der Persistenz der Beschwerden kommt es dann häufig zu Konsultationen von verschiedenen Ärzten („doctor hopping“) und Wiederholungen technischer Untersuchungen trotz negativer Ergebnisse (Hiller et al., 2010; Möller et al., 2009).

Aufgrund der hohen Tendenz zur Chronifizierung ist eine frühe Diagnosestellung und die Verhinderung von iatrogener Fixierung durch ein somatisches Krankheitsverständnis der Ärzte essentiell (Grabe and Freyberger, 2003).

Da die Klassifikation der somatoformen Störung aufgrund der sehr strengen Kriterien (siehe oben) aktuell kontrovers kritisiert wird und eine Vielzahl der Patienten mit multiplen somatoformen Beschwerden ausschließt, haben wir uns in dieser Studie entschlossen, den Somatoformen Symptom Index-6/8 (SSI-8) zu verwenden (Escobar et al., 1989). Gefordert werden hierfür 8 Symptome bei Frauen, und 6 Symptome bei Männern, aus einer Liste mit 33 somatoformen Symptomen (gemäß ICD-10 und DSM-IV) (Rief and Barsky, 2005).

Die genauen Einschlusskriterien werden im Methodenteil beschrieben.

1.3.3 Pathophysiologische Konzepte

Bisher existiert kein einheitliches Modell der Ätiopathogenese somatoformer Störungen. Einigkeit besteht aber darüber, dass Genese und Aufrechterhaltung der Erkrankung multifaktoriell bedingt sind und sowohl biologische, als auch psychologische- und Umweltfaktoren beteiligt sind.

Bisher durchgeführte psychobiologische Studien sind begrenzt und teilweise inkonsistent (Hiller et al., 2006).

Die Entstehungsmodelle der somatoformen Störung postulieren eine Interaktion von kognitiven und somatischen Wahrnehmungsprozessen mit Veränderungen in Verhalten, Affekt und biologischen Merkmalen. In diesem Zusammenhang kommt es möglicherweise zu einer verstärkten Aufmerksamkeitsverschiebung auf störungsrelevante Reize und somit einer **Fehlbewertung von Körperempfindungen** im Sinne einer Krankheit, was zu einer Aufrechterhaltung der Störung beiträgt. Als ursächlich für die gestörte Körperwahrnehmung und die Fehlattribuierung von Körpersignalen wird auch eine vermehrte Aktivierung des autonomen Nervensystems beschrieben (Rief and Barsky, 2005).

Die Wahrnehmung körperlicher Symptome wird aber auch durch komplexe Interaktionen mit **psychischen- und Umweltfaktoren** beeinflusst. So gelten als auslösende Faktoren für somatoforme Störungen vor allem externe psychische Belastungen, konflikthafte Entwicklungsprozesse, psychovegetative Labilität und Störungen kognitiver und emotionaler Wahrnehmungsprozesse im Sinne des Alexithymiekonzeptes (Grabe and Freyberger, 2003). Eine prädisponierende **genetische Komponente** ist bei somatoformen Störungen nur geringfügig ausgeprägt, allerdings könnte diese mit einem triallelischen Subtyp 5-HTTLPR der das Serotoninsystem beeinflusst in Zusammenhang stehen (Rief et al., 2010).

Aus psychobiologischer Sicht bestehen Ähnlichkeiten, aber auch Divergenzen zu der häufig komorbid vorliegenden Depression. Sowohl Störungen des Serotoninsystem als auch der HPA-Achse liegen bei beiden Krankheitsbildern vor.

In Bezug auf den **Serotoninmetabolismus** wird sowohl bei MD als auch bei SFD von einer erniedrigten Tryptophankonzentration, dem Ausgangsmetaboliten von Serotonin ausgegangen (Rief et al., 2004).

Allerdings konnte bei der somatoformen Störung, im Gegensatz zur Depression, ein erniedrigtes Speichelkortisol festgestellt werden (Pedrosa Gil et al., 2008). Die HPA-Achse, die durch Stress und Schmerzwahrnehmung, wichtige Komponenten in Bezug auf die somatoforme Störung, beeinflusst wird, reguliert den **Cortisolspiegel** (Rief and Barsky, 2005).

Auch das Reizdarmsyndrom, ein verwandtes Krankheitsbild der SFD, ist mit Serotoninindysfunktionen und einer vermehrten Immunaktivierung assoziiert. So konnte bei Frauen, insbesondere mit hoher Krankheitsaktivität, ein erhöhter Kynureninspiegel, am ehesten, im Zusammenhang mit einer erhöhtenIDO Aktivität, gezeigt werden (Fitzgerald et al., 2008).

Eine weitere pathophysiologische Komponente ist die Immunaktivierung. Ein **proinflammatorischer Status** beeinflusst sowohl Schmerzschwelle als auch Fatigue-Symptomatik (Rief et al., 2010), jedoch gibt es auch Befunde, dass vermehrt antiinflammatorische Marker, wie IL-1RA vorliegen (Rief et al., 2004).

Da beim Chronic Fatigue Syndrom, einem verwandten Krankheitsbild von SFD, erniedrigte Werte für Omega-3-Fettsäuren festgestellt wurden und diese auch mit dem Neurotransmittersystem, einer wichtigen pathophysiologischen Komponente bei SFD interagieren, ging man auch von erniedrigten Werten für SFD aus. Jedoch zeigte sich anders als beim Chronic Fatigue Syndrom und bei MD, bei SFD keine Erniedrigung der Omega-3 Fettsäuren (Riemer et al., 2010).

Vorzeitige Erschöpfung und Müdigkeit, sowie körperliche Schwäche sind des Weiteren häufige Symptome bei somatoformer Störung. Eine Erklärung hierfür könnte ein **gestörter peripherer Muskelenergiemetabolismus** mit verringerten Konzentrationen an verzweigtkettigen Aminosäuren (Valin, Leucin, Isoleucin) sein. Weiterhin bestehen auch Interaktionen zwischen dem Neurotransmittermetabolismus (insbesondere Tryptophan) und verzweigtkettigen Aminosäuren, da diese an der Blut-Hirn Schranke den gleichen Transporter verwenden. (Rief et al., 2004).

Darüber hinaus werden auch **strukturelle Veränderungen im ZNS** in Zusammenhang mit Störungen der interozeptiven Schmerz Wahrnehmung diskutiert. So zeigten sich in EEG-Untersuchungen bei den evozierten Potenzialen Hinweise auf eine verminderte Fähigkeit zur Differenzierung zwischen relevanten und irrelevanten Informationen. Analog dazu könnten unbedeutende Körperempfindungen stärker ins Bewusstsein gelangen (Förstl et al., 2006; Rief and Arolt, 2009).

1.3.4 Therapieoptionen

Die bisherigen Therapieoptionen bei somatoformer Störung sind aufgrund der Heterogenität der klinischen Beschwerden, sowie aufgrund der bisher erst unzureichend geklärten Ätiopathogenese eingeschränkt.

Zur Therapie der somatoformen Störung wird bisher ein multimodales Konzept aus psychotherapeutischen Interventionen, Pharmakotherapie und auch Bewegungstherapie angewendet (Nickel et al., 2007). Aufgrund der unzureichenden Kenntnis über die exakte pathophysiologische Genese der SFD fehlen jedoch kausale Therapiestrategien.

So reicht für eine Therapie der isolierten somatoformen Störung mit Psychopharmaka die bisherige Evidenz nicht aus. Jedoch erfolgt häufig eine ergänzende medikamentöse Therapie. Sie richtet sich vor allem nach bestehenden Komorbiditäten, wie zum Beispiel Depressionen oder Angststörung. In diesem Fall ist eine psychopharmakologische Therapie mit Selektiven Serotonin Wiederaufnahmehemmern wie Citalopram, Sertralin oder Paroxetin indiziert. Trizyklische Antidepressiva können bei begleitenden Schmerzstörungen eingesetzt werden (Förstl et al., 2006).

An nicht-pharmakologischen Therapieoptionen werden Entspannungsübungen wie autogenes Training, Muskelrelaxation und Stressvermeidung angewandt.

Als erfolgversprechendste Therapie gilt die kognitive Verhaltenstherapie, ihre Effektivität wurde auf meta-analytischem Niveau bestätigt (Kroenke, 2007). Hinsichtlich der Psychotherapie bei somatoformer Störung liegt weiterhin auch eine empirische Evidenz für psychodynamische Therapieansätze vor (C. Lahmann, 2010). In der Psychodynamik geht man davon aus, dass somatoforme Syndrome Ausdruck einer seelischen Abwehr von unannehmbaren Wünschen oder Trieben sind, weshalb man versucht, diese aufzudecken und reale Bewältigungsstrategien zu vermitteln.

Lerntheoretische Verfahren weisen auf den Einfluss von Modelllernen, sozialen Verstärkersystemen und Konditionierungsprozessen, bei Entstehung und Verfestigung der Beschwerdesymptomatik hin. Ziel hierbei ist es, die dysfunktionalen Krankheitsüberzeugungen zu durchbrechen, krankheitsbedingtes Vermeidungs- oder Schonverhalten zu reduzieren und eine positive Verstärkung des gewünschten Normalverhaltens zu erreichen (Grabe and Freyberger, 2003).

Basierend auf der aktuellen Studienlage die bestätigt, dass sich körperliche Belastung im Gegensatz zu Ruhe und Schonung positiv auf die Beschwerden auswirkt, sollte der Patient im Rahmen der Krankheitsbewältigung, unabhängig von den anderen Therapieoptionen, zu einem aktiven Umgang mit den körperlichen Beschwerden motiviert werden (Nickel et al., 2007).

1.4 Tryptophan- und Kynureninmetabolismus

1.4.1 Tryptophan

Tryptophan (TRP) ist eine essentielle Aminosäure, bestehend aus einem Indolring, die im Blut frei oder an Albumin gebunden vorliegt.

Um den Bedarf zu decken werden circa 20 mmol pro Tag über die Ernährung aufgenommen. Im ZNS dient ca. 1% des Gesamttryptophans als Vorstufe des Neurotransmitters Serotonin (Myint et al., 2012).

Der Transport in das ZNS über die Blut-Hirnschranke kann nur in der freien Form über einen kompetitiven, nicht spezifischen L-Typ Aminosäuretransporter erfolgen, der auch für den Transport verzweigtkettiger Aminosäuren wie Valin, Leucin und Isoleucin, sowie für Phenylalanin und Tyrosin zuständig ist (Bell et al., 2001; Chen and Guillemin, 2008). Im ZNS ist Tryptophan neben Serotonin Ausgangssubstanz für den Kynureninmetabolismus (Ruddick et al., 2006). Bei den beobachteten Krankheitsbildern, MD und SFD geht man von einer erniedrigten Tryptophan und Serotonin Konzentrationen aus (Rief et al., 2004).

1.4.2 Serotoninmetabolismus

Die Synthese von Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) erfolgt sowohl im ZNS (Zellkörper befinden sich in den Raphe-Kernen des Hirnstamms), als auch peripher in den enterochromaffinen Zellen des Magen-Darm Traktes. Die Bildung von Serotonin aus L-Tryptophan erfolgt mittels Hydroxylierung und Decarboxylierung im Perikaryon der Nervenzelle. Serotonin erreicht die Nervenendigungen dann über das Axoplasma und wird in Vesikeln gespeichert. Da die Tryptophanhydroxylase eine sehr hohe Michaeliskonstante besitzt ist das Substratangebot von L-Tryptophan für die Synthesemenge von Serotonin entscheidend (Löffler, 2007).

Aus diesem Grund kann eine Dysbalance im Tryptophanmetabolismus die Serotoninkonzentration und dessen Wirkungen beeinflussen (Riedel et al., 2002). Nach dem Serotoninabbau durch die Monoaminoxidase (MAO) zur 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) erfolgt die Ausscheidung über die Niere (Löffler, 2007). Relevant für den Serotoninmetabolismus ist auch, dass der Transmitter nicht nur in den synaptischen Spalt freigesetzt wird, sondern auch in den Extrazellulärraum, so dass eine Vielzahl von zentralen Neuronen beeinflusst werden (Förstl et al., 2006).

Im Bereich der untersuchten Krankheitsbilder MD und SFD spielt der Serotoninmetabolismus eine zentrale Rolle. Neben der Stimmung beeinflusst der Serotoninspiegel auch Körperwahrnehmung, Entwicklung verschiedener körperlicher Beschwerden, Schmerzwahrnehmung und Fatiguesymptomatik. (Rief et al., 2004; Weaver et al., 2010).

1.4.3 Kynureninmetabolismus

Der Kynureninmetabolismus ist in der aktuellen Forschung von zentraler Bedeutung, da bei vielen psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen Hinweise auf eine Dysbalance vorliegen.

So konnten Veränderungen im Kynureninmetabolismus neben Depression auch bei Schizophrenie, Alzheimer Demenz, und Amyotropher Lateralsklerose nachgewiesen werden. Weiterhin spielt dieser Stoffwechselweg auch bei infektiösen Erkrankungen, wie Aids und bei Neoplasien eine Rolle (Chen and Guillemin, 2008).

Die Relevanz des Kynureninstoffwechsels besteht einerseits in einer neurochemischen Modulation des Immunsystems und andererseits in einer Beeinflussung neuronaler Strukturen über neuroprotektive beziehungsweise neurotoxische Metaboliten.

Die Ausgangssubstanz des Kynureninmetabolismus ist die essentielle Aminosäure Tryptophan. Über Kynurenin entsteht einerseits die neuroprotektive Kynureninsäure (KYNA), andererseits das neurotoxische 3-Hydroxykynurenin (3-HK) (Myint et al., 2012). Die Kynureninsäure wirkt im ZNS als Antagonist am NMDA-Rezeptor, im Gegensatz dazu wirkt die neurotoxische Chinolinsäure, ein Abbauprodukt von 3-HK als NMDA Rezeptor Agonist. Ein weiteres toxisches Intermediat auf dem Weg zur Chinolinsäure ist die 3-Hydroxyanthralinsäure, ein Generator freier Radikale. Diese wird weiter verstoffwechselt in die Chinolinsäure, welche schließlich zu NAD abgebaut wird. Die Picolinsäure, welche in diesem Stoffwechselschritt als Nebenprodukt anfällt ist ein neuroprotektiver Metabolit, der Zellwachstum kontrolliert und antimikrobiell sowie antineoplastisch wirkt (Chen and Guillemin, 2008).

Reguliert wird der Kynureninmetabolismus durch sein Schlüsselenzym die Indoleamin 2,3-dioxygenase (IDO), welche ihrerseits durch die Aktivität des Immunsystems beeinflusst wird. Durch Immunaktivierung mit Freisetzung proinflammatorischer Substanzen, insbesondere Interferon γ aus aktivierten T-Zellen und Leukozyten, kommt es zu einer Aktivierung des Kynureninstoffwechsels mit vermehrtem Abbau der Ausgangssubstanz Tryptophan. Interferon γ ist der stärkste IDO-1 Induktor, und wirkt zusätzlich auch über eine Genexpression. Als weiteren starken, zentralen IDO Aktivator, vor allem im Hypothalamus, postuliert Andre TNF- α (Andre et al., 2008).

Der Abbau von Tryptophan erfolgt größtenteils über die IDO-1 aber auch über die Tryptophan 2,3-dioxygenase (Gartner et al., 1997) oder die IDO-2 (Chen and Guillemin, 2008). Die IDO ist ein Leberenzym welches durch Kortikosteroide und durch sein Substrat Tryptophan induziert wird (Salter and Pogson, 1985). Die IDO-1 ist ein extrahepatisches Enzym, das in einer Vielzahl von Zellen, wie Makrophagen, Mikroglia, Neuronen und Astrozyten existiert (Guillemin et al., 2005).

Unter physiologischen Bedingungen besteht ein Gleichgewicht zwischen den neuroprotektiven und den neurotoxischen Metaboliten des Kynureninabbaus. Im Rahmen einer Immunaktivierung bei Entzündungen kann die Synthese der neurotoxischen Chinolinsäure ansteigen. Bei Entzündungsaktivität im Gehirn sind infiltrierende Makrophagen, Mikroglia und dendritische Zellen die Hauptproduktionsorte von Chinolinsäure.

Im Gegensatz dazu können Astrozyten keine Chinolinsäure synthetisieren, da ihnen das Enzym Kynureninhydroxylase fehlt. Jedoch wirken Astrozyten auch neuroprotektiv, indem sie Chinolinsäure aufnehmen und zu NAD metabolisieren (Chen and Guillemin, 2008). Unter pathologischen Bedingungen, bei hohen Chinolinsäurespiegeln, reicht dieser Mechanismus aber nicht aus, um dessen toxische Anhäufung in den Zellen zu kompensieren.

Bezüglich der Auswirkungen des Kynureninstoffwechsels auf die Neurogenese postulieren Myint et al., dass es durch die Aktivierung des Kynureninstoffwechsels zu glialem Verlust sowie neuronalen Atrophien im ZNS kommen könnte (Myint et al., 2007). Eine besondere Rolle spielt der Kynureninstoffwechsel in der Pathogenese der Depression. Mittels Tierstudien konnte gezeigt werden, dass diese Substanz für sich alleine genommen, schon depressionstypisches Verhalten auslösen kann (Miller et al., 2009a). Auch konnte in Studien mit Ratten eine Assoziation zwischen Kynureninsäure, 3-Hydroxykynurenin und dem mitochondrialem Stoffwechsel dargestellt werden (Moylan et al., 2013).

1.5 Immunologische Parameter

Zytokine sind eine heterogene Gruppe von Molekülen, die durch immunkompetente Zellen wie Lymphozyten und Makrophagen produziert werden.

Ihre Hauptaufgabe ist die Regulation des Immunsystems durch interzelluläre Signaltransmission (Schiepers et al., 2005). Zytokine, von denen derzeit ca. 200 verschiedene bekannt sind, sind Teil des humoralen Immunsystems.

Biochemisch sind sie lösliche Glykoproteine, die in sehr niedrigen Konzentrationen nichtenzymatisch über spezifische Rezeptoren, sowohl peripher als auch zentral wirken (Ferencik et al., 2006).

Bezüglich ihres biologischen Profils kann man Zytokine grob in pro- und antiinflammatorisch einteilen. An pro-inflammatorischen Molekülen wurde in dieser Studie TNF- α und IL-6 untersucht. Als stellvertretend für die antiinflammatorischen Zytokine wurde in dieser Studie IL-1RA bestimmt.

Zytokine wirken nicht nur in der Peripherie sondern haben auch bedeutende Effekte auf das zentrale Nervensystem. Sie beeinflussen sowohl Stimmung als auch Verhalten. Ein Beispiel hierfür ist die Zunahme der Produktion von Interleukin 6 durch Stress und negative Emotionen (Kiecolt-Glaser and Glaser, 2002).

Die Wirkung auf das zentrale Nervensystem erfolgt über verschiedene Mechanismen, wie passive Diffusion, aktiven Transport (IL-6, TNF- α), sowie indirekt über den Nervus vagus. Auch beeinflussen nicht nur peripher produzierte Zytokine, sondern auch zentral produzierte Zytokine die Neuroplastizität (Schiepers et al., 2005).

Bisherige Befunde weisen darauf hin, dass proinflammatorische Zytokine wie IL-6 und TNF- α in physiologischen Konzentrationen neuroprotektive Auswirkungen haben können, jedoch in erhöhten Konzentrationen über eine Aktivierung des glutamatergen Stoffwechselweges direkt und indirekt neurotoxisch wirken können (Leonard, 2010).

1.5.1 Tumornekrosefaktor alpha

Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) ist ein pleiotropes Zytokin, das eine Schlüsselrolle in Entzündungs- und Apoptoseprozessen spielt. Es ist ein 26 kDa großes Typ 2 Transmembranprotein mit 233 Aminosäuren. Mithilfe des TNF- α Konverting Enzyms wird eine 17kDa große freie Form abgespalten. TNF- α wird von verschiedenen menschlichen Zellen, wie B-Zellen, NK-Zellen, T-Zellen (CD4 und CD8), Fibroblasten und vor allem von aktivierten Makrophagen und Monozyten exprimiert.

TNF- α fördert die Einwanderung von Entzündungszellen ins Gewebe, durch Hochregulation von Leukozytenadhäsionsfaktoren auf Endothelzellen. Weiterhin regt es als chemotaktischer Faktor Monozyten und Phagozyten an, und reguliert die Differenzierung im hämatopoetischen System.

Entscheidend für die Wirkung von TNF- α ist jedoch dessen Konzentration. Bei lokaler Wirkung und in physiologischer Konzentration bewirkt es eine Entzündungsreaktion und zeigt Antitumoraktivität. In pathologisch erhöhten Konzentrationen kann eine systemische Wirkung mit Fieber, Kachexie, Appetitlosigkeit und Lethargie bestehen (Ferencík et al., 2006).

Die Bedeutung von TNF- α als Mediator des Immunsystems zeigt sich auch durch seine Beteiligung in der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen wie Rheumatoider Arthritis, aber auch in der Ätiopathogenese des Reizdarmsyndroms (MacEwan, 2002).

Bei MD konnten wiederholt erhöhte Werte von TNF- α nachgewiesen werden (Dowlati et al., 2010). Demgegenüber gibt es Hinweise, dass bei Sport die TNF- α Produktion gehemmt wird (Walsh et al., 2011). Jedoch wirkt TNF- α nicht isoliert, sondern in Interaktion, unter anderem mit dem Neurotransmittermetabolismus. Weiterhin verursacht TNF- α über die direkte Stimulation der IDO, sowie über die INF- γ induzierte IDO Stimulation, eine Induktion des Kynureninstoffwechsels (Oxenkrug, 2010).

1.5.2 Interleukin 6

Interleukine im Allgemeinen bezeichnen Zytokine, die die Kommunikation zwischen Leukozyten gewährleisten. Interleukin 6 (IL-6) ist ein pleiotropes Zytokin (22-28kD Glykoprotein) mit 212 Aminosäuren (Pedersen et al., 2003).

Es ist ein proinflammatorisches Zytokin, das von einer Vielzahl verschiedener Zellen, wie CD-8 positiven T-Zellen, Fibroblasten, Synoviozyten, Osteoblasten, sympathischen Neuronen, cerebralen Kortexneuronen, Mastzellen, Neutrophile und vor allem von stimulierten Makrophagen und Monozyten freigesetzt wird. Die Interleukin 6 Produktion kann mit der Zellaktivierung im Allgemeinen korreliert werden. Typische Stimuli für die IL-6 Produktion sind hierbei TNF- α und IL-1 (Pedersen et al., 2003).

Erhöhungen im Interleukin 6 Spiegel können aber auch unter physiologischen Bedingungen, während der Periode, oder nach Operationen auftreten (Systems, 2008).

Bei MD sind auf metaanalytischem Niveau erhöhte IL-6 Werte beschrieben (Dowlati et al., 2010). Die erhöhte Konzentration von IL-6 steht weiterhin mit Schlafstörungen, einem depressionstypischen Symptom im Zusammenhang (Motivala et al., 2005). Weiterhin relevant bei MD ist auch die Stimulation der Immunantwort durch IL-6 (Mossner et al., 2007). Im Gegensatz dazu gibt es bei SFD eher Hinweise auf erniedrigte IL-6 Werte (Rief et al., 2001b).

In Bezug auf Sport, als Immunmodulator, ist IL-6 das erste Zytokin, das während des Trainings in die Blutbahn freigesetzt wird. So kann der Spiegel kurzfristig bis auf das 100-fache steigen. Ursächlich hierfür könnte die Produktion von IL-6 durch Skelettmuskelzellen sein (Walsh et al., 2011).

1.5.3 Interleukin 1 Rezeptorantagonist

Interleukin 1 Rezeptorantagonist: IL-1RA (auch bekannt als IL-1F3) ist ein körpereigener Zytokin Rezeptor Antagonist mit einer Größe von 22-25kDa. Durch seine kompetitive Blockade des pro-inflammatorischen Zytokins IL1, wirkt er als anti-inflammatorisches akut Phase Protein.

Die Halbwertszeit beträgt sechs Minuten. Die IL-1RA Produktion erfolgt während einer Entzündungsreaktion durch viele verschiedene Zellen wie Monozyten, Mastzellen, Hepatozyten, Adipozyten und intestinale Epithelzellen (Arend et al., 1998).

Bei SFD bestehen Hinweise auf erhöhte IL-1RA Konzentrationen (Rief et al., 2001b).

Bezüglich sportlicher Aktivität ist eine Zunahme anti-inflammatorischer Parameter wie IL-1RA beschrieben (Walsh et al., 2011).

1.6 Sport

Bisher wurden zahlreiche Studien zu den positiven Auswirkungen von körperlicher Aktivität auf die Gesundheit durchgeführt.

Jedoch konzentrierten sich diese vor allem auf die zugrundeliegenden Auswirkungen bei organischen Erkrankungen, wie koronarer Herzerkrankung, Adipositas und Diabetes mellitus Typ II. Zuletzt rückte aber auch zunehmend die Verbesserung der mentalen Gesundheit durch körperliche Aktivität in den Fokus.

Leitlinien zufolge werden zur allgemeinen Prävention aktuell mindestens 150 Minuten moderate sportliche Aktivität beziehungsweise 75 min intensive körperliche Aktivität pro Woche empfohlen (Blumenthal et al., 2007b; O'Donovan et al., 2010).

Im Gegensatz zu den physischen Auswirkungen sind die zugrundeliegenden Effekte der positiven Auswirkungen von Sport auf die Psyche noch unzureichend untersucht.

In diesem Zusammenhang wird sportlicher Aktivität eine antiinflammatorische Kompetenz und eine Reduktion von oxidativem Stress zugeschrieben, die der postulierten proinflammatorischen Aktivität bei Depression entgegenwirkt (Eyre and Baune, 2012). Des Weiteren besteht möglicherweise ein Zusammenhang zwischen Adipositas, einem häufigen Problem bei MD, und der proinflammatorischen Stoffwechsellage bei Depression. So kann körperliche Inaktivität, eine depressionstypische Verhaltensweise, über eine Gewichtszunahme zur Akkumulation von viszeralem Fett führen, das vermutlich vermehrt proinflammatorische Mediatoren freigesetzt. Dies verursacht möglicherweise einen Teufelskreis aus chronisch systemischer Entzündung und Depressionsentstehung (Walsh et al., 2011).

Dementsprechend zeigt körperliche Aktivität, unabhängig von der jeweiligen Sportart und Intensität, signifikant positive Auswirkungen auf eine depressive Symptomatik und auch auf somatoforme Beschwerden (Craft and Perna, 2004; Nickel et al., 2007).

1.6.1 Biologische Effekte von Sport

Bezüglich biologischer Parameter konnten bisherige Forschungsergebnisse zeigen, dass körperliche Aktivität in der Lage ist, den Neuropeptid-Spiegel und Zytokine sowohl im zentralen Nervensystem als auch im peripheren Blut zu beeinflussen (Eyre and Baune, 2012). Dies ist von zentraler Bedeutung für die vorliegende Arbeit, da bei den untersuchten Krankheitsbildern, Depression und somatoforme Störung, Dysbalancen im Neurotransmittermetabolismus sowie im Immunsystem vorliegen.

Bisherige Studienergebnisse zu den Auswirkungen von Sport auf biologische Parameter konnten zeigen, dass durch körperliche Aktivität die Konzentrationen anti-inflammatorischer Zytokine und Zytokin Inhibitoren, wie IL-1RA, TNF- α Rezeptor und IL-10 ansteigen (Pedersen et al., 2003).

Im Gegensatz dazu gibt es Hinweise, dass es bei sehr starker körperlicher Aktivität, wie beispielsweise im Rahmen eines Marathon Laufes, zu einem Anstieg proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α kommt. Jedoch scheint die akute und vorübergehende Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-6 die Freisetzung antiinflammatorischer Zytokine zu erhöhen und dem neurotoxischem TNF- α entgegenzuwirken (Eyre and Baune, 2012). Auch bestehen Hinweise, dass IL-6 die TNF- α Produktion hemmen könnte, und auf diese Weise antiinflammatorisch wirkt. Als ursächlich hierfür wird eine Geninduktion im kontrahierenden Muskel vermutet (Pedersen et al., 2003).

Die einzelnen antiinflammatorischen Komponenten, insbesondere die IL-1RA Erhöhung, sowie als Langzeitwirkung die Reduktion von viszeralem Fett könnten ursächlich für die positiven Effekte körperlicher Aktivität sein (Pedersen et al., 2003; Walsh et al., 2011).

1.6.2 Psychologische Aspekte von Sport

Die Tatsache, dass sich körperliche Aktivität positiv auf das Wohlbefinden auswirkt, ist in der Allgemeinbevölkerung hinreichend bekannt. So konnten Studien an gesunden Probanden Zusammenhänge zwischen leichter, beziehungsweise moderater körperlicher Aktivität in der Freizeit und verminderter Stresswahrnehmung, sowie verminderter Depressivität zeigen (Jonsdottir et al., 2010).

Jedoch existieren auch Befunde einer großen epidemiologischen Zwillingsstudie aus den Niederlanden, die keine kausale Wirkung von Sport auf Angst beziehungsweise Depressivität in der gesunden Bevölkerung feststellen konnte. Allerdings zeigte diese Studie, dass ein niedrigeres körperliches Aktivitätsniveau mit vermehrter Ängstlichkeit und Depressivität assoziiert ist (De Moor et al., 2008).

Weiterhin konnten durch sportliche Aktivität positive Auswirkungen auf die Schlafqualität und die Stimmung gezeigt werden. Auch bestanden Assoziationen zwischen körperlicher Aktivität und vermehrtem Selbstvertrauen, verbesserte Körperwahrnehmung und erhöhter Lebensqualität (Asztalos et al., 2010).

Neben der sofortigen Besserung des psychischen Befindens nach sportlicher Aktivität wurde auch nach einem längeren Zeitraum aerober Intervention eine protrahiert positive Wirkung durch körperliche Aktivität beschrieben (Craft and Perna, 2004).

2 *Fragestellung*

Die von der DFG geförderte Studie „Einfluss von körperlicher Aktivität und Schonverhalten auf psychoneuroimmunologische Besonderheiten bei Patienten mit Depression oder somatoformer Störung“ wurde geplant und durchgeführt um verschiedenen Fragestellungen nachzugehen.

Ein Ziel der hier vorliegenden Arbeit war es, in einem longitudinalen Studiendesign den Tryptophanmetabolismus und dessen Interaktionen mit dem Immunsystem bei Major Depression (MD), somatoformer Störung (SFD) und gesunden Kontrollprobanden (KG) zu vergleichen.

Bei MD liegen bereits zahlreiche Studien zu biologischen Parametern vor, allerdings existieren bisher keine longitudinalen Untersuchungen, die neben dem Neurotransmittermetabolismus auch das Zusammenspiel mit pro- und antiinflammatorischen Zytokinen simultan untersuchen. Bei SFD ist die Anzahl psychobiologischer Studien begrenzt.

Die hier vorgestellte Studie sollte die bereits gewonnenen Erkenntnisse zu diesen Krankheitsbildern erweitern und untermauern.

Ein besonderes Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Auswirkungen der Interventionen Sport, respektive Schonung auf biologische und psychometrische Parameter im Gruppenvergleich. Der longitudinale Studienverlauf im cross-over-Design ermöglichte eine valide Untersuchung der Zielvariablen.

Des Weiteren wurde untersucht, inwiefern ein Zusammenhang zwischen biologischen Variablen und dem psychischen Befinden, sowie dem Aktivitätsniveau und anderen soziodemographischen Parametern besteht.

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation sollten die folgenden Fragen beantwortet werden:

- Besteht über einen längeren Zeitraum Stabilität der untersuchten biologischen Parameter als Grundvoraussetzung für eine Mittelung der Werte und somit einen validen Gruppenvergleich?
- Gibt es Unterschiede bezüglich des Tryptophanmetabolismus sowie der damit verbundenen pro- und antiinflammatorischen Zytokine zwischen Patienten mit somatoformer Störung beziehungsweise Major Depression, im Vergleich zu Probanden ohne psychische Störung, beziehungsweise beim Vergleich der Patientengruppen?

- Verändern die Interventionen Sport bzw. Ruhe den Tryptophanmetabolismus sowie pro- und antiinflammatorische Zytokine in den einzelnen Gruppen?
- Bestehen Gruppenunterschiede bezüglich der Schmerzschwelle, beziehungsweise lassen sich diese durch Sport, respektive Schonung beeinflussen?
- Lassen sich Korrelationen zwischen biologischen Parametern und der Psychopathologie ableiten?
- Bestehen Korrelationen zwischen Blutparametern und soziodemographischen Daten (Alter, BMI, Geschlecht) sowie Konsumverhalten (Rauchen, Ernährung)?

Aufgrund zahlreicher Vorstudien gingen wir davon aus, dass bei MD eine Aktivierung des Immunsystems (sog. Inflammatory Response System - IRS) vorliegt. Des Weiteren besteht über den Tryptophanmetabolismus eine Interaktion zwischen dem Immunsystem und dem Neurotransmitterstoffwechsel. Beispielsweise induzieren pro-inflammatorische Zytokine wie IL-6 und TNF- α , die Verstoffwechselung von Tryptophan zu Kynurenin. Daher gingen wir von erniedrigten Tryptophan Konzentrationen und einer erhöhten Tryptophan Verstoffwechselung über den Kynureninmetabolismus bei MD aus. Dadurch erwarteten wir, dass die Ratio Kynurenin zu Tryptophan erhöht ist, ebenso die Ratio von 3-Hydroxykynurenin zu Kynurenin aber eine erniedrigte Ratio von Kynureninsäure zu Kynurenin besteht.

Bezüglich SFD weisen bisherige Forschungsergebnisse auf erhöhte antiinflammatorische Marker, wie IL-1RA hin. Ebenso wie bei MD erwarteten wir bei SFD eine erniedrigte Tryptophankonzentration. Der Kynureninstoffwechsel wurde bei SFD bislang kaum untersucht, sodass hier kaum Hypothese basierend auf Vorergebnissen formuliert werden konnten.

Durch die Intervention Sport erwarteten wir in den Patientengruppen eine deutliche Verbesserung der klinischen Symptomatik, sowie eine Veränderung der psychobiologischen Auffälligkeiten in Richtung Normalisierung.

Umgekehrt gingen wir davon aus, dass in den klinischen Gruppen die Intervention Schonung eine Verstärkung der klinischen Symptomatik und der psychobiologischen Auffälligkeiten nach sich zieht.

3 *Material und Methoden*

3.1 Probandenrekrutierung

Um eine möglichst objektive Stichprobenpopulation zu generieren erfolgte die Rekrutierung der Probanden außerhalb des stationären Umfeldes.

Der größte Teil der Probanden wurde über Annoncen in lokalen Zeitungen gewonnen. Weiterhin erfolgte die Rekrutierung über Aushänge in Apotheken, Arztpraxen, in der Ambulanz der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München und der Philipps-Universität Marburg sowie in anderen universitären Einrichtungen.

Bei Interesse erfolgte eine Kontaktaufnahme der Probanden per E-Mail oder Telefon mit den zuständigen Doktorandinnen. Die detaillierte Überprüfung der Einschlusskriterien erfolgte mittels SKID-I nach DSM-IV.

Insgesamt erstreckte sich die Rekrutierung von Februar 2007 bis Mai 2009.

Neben den zwei klinischen Gruppen, wurde über die Aushänge (siehe Anhang), auch nach gesunden Kontrollprobanden gesucht. Um eine optimale Vergleichbarkeit zwischen den klinischen Gruppen und der Kontrollgruppe zu gewährleisten wurden nur Personen aufgenommen deren Geburtsjahr (maximal ± 1 Jahr) mit einem Patienten übereinstimmte.

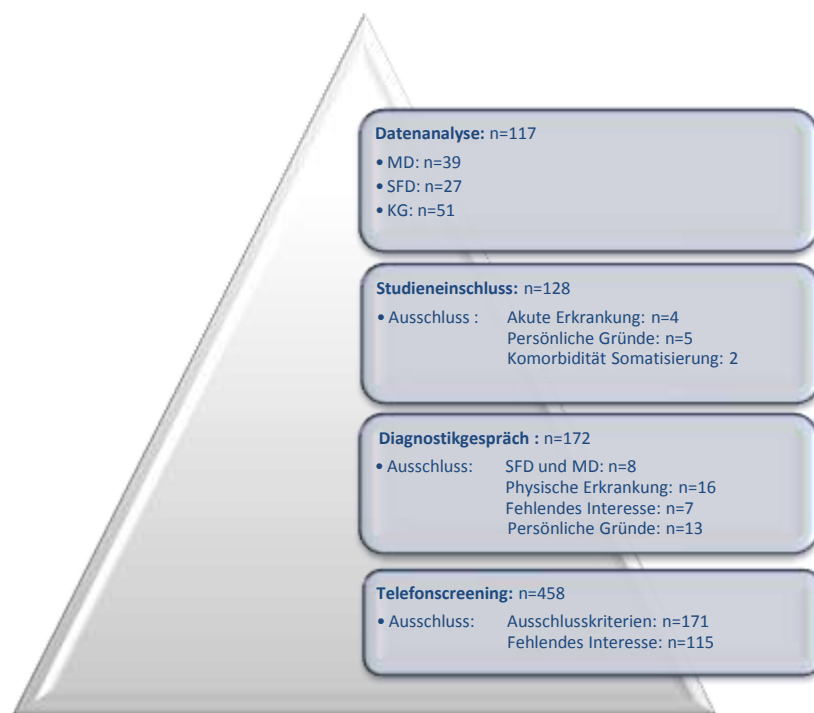


Diagramm 3: Darstellung der Probandenrekrutierung

Insgesamt wurden von 458 Probandenkontakten 172 Diagnostikgespräche durchgeführt, wodurch 128 Probanden in die Studie eingeschlossen werden konnten. In die Berechnungen wurden in dieser Studie letztendlich 117 Personen eingeschlossen werden (Diagramm 3).

In anderen aus dieser Studie hervorgehenden Arbeiten, bestehen aufgrund der statistischen Aufbereitung, abhängig von der Fragestellung, teils geringfügig abweichende Probandenzahlen.

3.1.1 Telefoninterview

Die erste Kontaktaufnahme mit den Studieninteressenten erfolgte per Telefon. Die Doktorandinnen erklärten hierbei den genauen 12-wöchigen Studienablauf, mit je einer Woche Sport- und Schonungsintervention. Die Teilnahme beinhaltete einen Diagnostik Termin und 6 morgendliche Messzeitpunkte, mit Blutabnahme, psychometrischer Testung und Schmerzschwellenmessung. Sobald geklärt war, ob der Proband alle Messtermine in den definierten Abständen wahrnehmen konnte und wollte, erfolgte eine Aufnahme in die Studie. Initial wurde der Proband über die Schweigepflicht der Untersucher und die Pseudonymisierung sämtlicher persönlicher Studiendaten mit Nummern informiert.

Als „Vorscreening“ für die Major Depression Gruppe fragte der Untersucher nach niedergeschlagener Stimmung, oder fehlender Freude an Aktivitäten die früher Freude bereiteten.

Als „Vorscreeingfrage“ für die Somatisierungsgruppe fragte der Untersucher nach multiplen körperlichen Beschwerden, für die es trotz ausführlicher ärztlicher Abklärung keine Ursache gab und die starken Leidensdruck verursachten.

Weiterhin wurden Ausschlusskriterien, wie Schizophrenie, Autoimmunerkrankungen und immunmodulierende Pharmaka abgefragt (Details siehe 4.2.3.).

Geeignete Probanden (18-65 Jahre) erhielten eine Einladung für ein ausführliches Anamnese- und Diagnostikgespräch.

3.1.2 Diagnostikinterview

Zur Überprüfung ob die Einschlusskriterien für eine der drei Studienpopulationen, Major Depression (MD), somatoforme Störung (SFD), oder gesunde Kontrollgruppe (KG) vorlagen, führten die Doktorandinnen ein ausführliches, standardisiertes Diagnostikinterview durch.

Das Diagnostik Gespräch basierte auf dem strukturierten klinischen Interview (SKID) des „Diagnostic and Statistical Manuals of Mental Disorder in seiner vierten Revision“, DSM-IV (Wittchen et al., 1997b). In der vorliegenden Studie bezog sich das klinische Interview nur auf Achse I Störungen (Psychopathologie). Achse II Störungen (Persönlichkeitsstörungen) wurden nur mithilfe eines Selbstbeurteilungsfragebogens (SKID II) erfasst. Mithilfe des differenzierten Vorgehens nach SKID I wurde es dem Untersucher ermöglicht Informationen über Art, Schwere und Dauer der jeweiligen Psychopathologien, inklusive Komorbiditäten, zu gewinnen.

Bei Einschluss des Probanden wurden im Rahmen des ersten persönlichen Treffens, neben dem Diagnostikinterview soziodemographische Parameter erhoben. Weiterhin wurden Merkmale des Aktivitätsverhaltens (Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität), sowie der sozialen Unterstützung (F-SOZU) erfasst.

Vor Beginn der standardisierten psychiatrischen Beurteilung (Anamnese und Diagnostik mittels SKID) wurde dem Probanden ein Informationsblatt zum Ablauf der Studie ausgehändigt. Des Weiteren mussten eine Einverständniserklärung zur Teilnahme und eine Erklärung zum Datenschutz unterschrieben werden.

Begonnen wurde die psychiatrische Diagnostik mit einem Screeningfragebogen des SKID I, der jeweils die Eingangsfragen aus den relevanten Teilbereichen A-I aufführt. Die Fragen sind so formuliert, dass sie Hinweise auf aktuelle und/oder frühere Auffälligkeiten im Bereich affektiver Störungen, psychotisch und assoziativer Störungen, Missbrauch und Abhängigkeit, Angststörungen, somatoforme Störungen, sowie Essstörungen und Anpassungsstörungen geben.

Die Patienten wurden von den Doktorandinnen, die das Interview leiteten, dazu angehalten, die Screeningfragen bei Zweifel eher mit „Ja“ zu beantworten als mit „Nein“, so dass eventuell zutreffende psychiatrische Störungsbilder im Rahmen des ausführlichen SKID I nochmals überprüft werden konnten und nicht übersehen wurden.

Das Screening wurde bei allen drei Probandengruppen gleich durchgeführt.

Unterschieden hat sich nur der zeitliche Rahmen, da die gesunden Kontrollprobanden die Eingangsfragen größtenteils verneinten, so dass auf den ausführlichen SKID verzichtet werden konnte.

Bei den klinischen Probandengruppen wurden sehr viele Screeningfragen bejaht, so dass häufig nahezu der gesamte SKID I abfragt werden musste, wodurch das Diagnostikinterview in der Regel drei bis vier Stunden dauerte.

Hauptzielsetzung der Anwendung des SKID I war die Überprüfung der Einschlusskriterien der drei Studienpopulationen, sowie die differenzierte Beurteilung diagnostischer Ausschlusskriterien, wie zum Beispiel psychotische Störungen, oder eine Komorbidität von MD und SFD.

3.1.3 Einschlusskriterien

Um eine möglichst homogene Stichprobe zu erhalten, wurden für alle drei Studiengruppen definierte Einschlusskriterien ausgewählt.

Depressionsgruppe-MD:

Einschlusskriterium für diese Studiengruppe war eine Major Depression nach DSM-IV. Nach diesem Diagnoseleitfaden müssen mindestens fünf Depressionskriterien und davon mindestens ein Hauptkriterium zutreffen. Als Hauptkriterium gilt eine mindestens zwei wöchige Zeitspanne in den letzten vier Wochen, in denen sich der Patient nahezu durchgängig niedergeschlagen oder traurig fühlte. Als weiteres Hauptkriterium gilt der Interessenverlust beziehungsweise Freudlosigkeit an Aktivitäten die gewöhnlich Freude bereiten, an fast jedem Tag, innerhalb von zwei Wochen, in den letzten vier Wochen. Als Nebenkriterien gelten: Appetitveränderungen (gesteigert oder vermindert) beziehungsweise Gewichtsveränderungen (über 5% des Körpergewichts pro Monat); Änderungen im Schlafverhalten, im Sinne von Insomnie oder Hypersomnie; Objektive Psychomotorische Verlangsamung oder Unruhe; das Gefühl von nahezu täglicher Erschöpfung beziehungsweise Energieverlust; das Gefühl von Wertlosigkeit oder übermäßigen Schuldgefühlen; subjektiv oder objektiv verminderte Denk- und Konzentrationsfähigkeit oder Entscheidungsunfähigkeit; Todesgedanken, Suizidgedanken, Suizidpläne oder ein Suizidversuch. Als Ausschlusskriterium für die Diagnose MD gilt ferner eine reine Trauerreaktion, substanzinduzierte Störungen oder organische Erkrankungen (Wittchen et al., 1997a).

Patienten der Depressionsgruppe durften nicht unter einem Somatisierungssyndrom leiden. Zur besseren Kontrastierung der Gruppen wurden auch Patienten ausgeschlossen, die die Kriterien eines leichten Somatisierungssyndroms, SSI-4/6 erfüllten.

Somatisierungsgruppe-SFD: Die Klassifizierung der somatoformen Störung (SFD) in der hier vorliegenden Studie entspricht nicht exakt den DSM-IV Diagnosekriterien, da diese im Allgemeinen, als zu streng und als nicht repräsentativ erachtet werden (Escobar et al., 1989; Rief and Barsky, 2005). Gemäß DSM-IV werden nämlich ein pseudoneurologisches, vier Schmerzsymptome, zwei gastrointestinale und ein sexuelles Symptom gefordert.

In der hier vorliegenden Arbeit wurde der Somatisierungsindex-6/8 (SSI-6/8) als Diagnosekriterium verwendet. Dieser erfasst die Gesamtzahl positiv bewerteter Symptome des DSM-IV. Die Kriterien des DSM-IV Somatisierungssyndroms beinhalten eine Liste von 33 medizinisch ungeklärten körperlichen Symptomen, so dass der Maximalwert des SSI bei 33 liegt. Als Einschlusskriterium für die Somatisierungsgruppe in dieser Studie galten bei Frauen mindestens 8, bei Männern mindestens 6 körperliche Beschwerden, die nachweislich nicht ausreichend auf eine organische Grunderkrankung zurückgeführt werden konnten, und bedeutsames Leiden verursachten. Bei diagnostischer Unsicherheit erfolgte eine Rücksprache mit den zuständigen Allgemeinärzten.

In empirischen Analysen verschiedener Klassifikationsansätze zur Definition des Somatisierungssyndroms wurde festgestellt, dass der SSI-8 ein guter Kompromiss ist zwischen zu strengen Diagnosekriterien, wie im SKID-I und zu vagen Formulierungen, wie im SSI-4. Auch gemäß aktueller S3 Leitlinie gelten die bestehenden Diagnosekonstrukte als wenig praktikabel und nicht valide.

Weiterhin wird beschrieben, dass die SSI-6/8 Klassifizierung der hohen Überlappung somatoformer Syndrome gerechter wird, als die Spezifizierung der somatoformen Störung in Untergruppen, wie Reizdarm, Chronic Fatigue, nichtkardialer Brustschmerz und ähnliche Bezeichnungen (Wessely et al., 1999).

Kontrollgruppe:

In die Vergleichsgruppe wurden nur gesunde Probanden aufgenommen, die im DSM-IV Screening keinen Hinweis auf eine aktuelle, beziehungsweise vergangene psychische Störung zeigten. Weiterhin wurde bei der Rekrutierung der Kontrollprobanden streng auf eine Alters- und Geschlechtsadjustierung in Bezug auf die klinischen Gruppen geachtet.

3.1.4 Ausschlusskriterien

Um Faktoren, die die zu untersuchenden physiologischen und psychologischen Parameter verfälschen könnten zu reduzieren wurden Ausschlusskriterien definiert.

Als Ausschlusskriterien galten Schizophrenie, Suchtmittelabhängigkeit, neurologische Erkrankungen, Erkrankungen aus den rheumatoiden Formenkreis, Autoimmunerkrankungen, akute/chronische virale oder bakterielle Infektionen, und immunkompetente Medikamente, wie Cortison, opioidhaltige Substanzen oder Immunsuppressiva. Alle weiteren Medikamente, wie zum Beispiel Psychopharmaka in den Patientengruppen, mussten bei Studienbeginn seit mindestens vier Wochen stabil und ohne Dosisveränderung eingestellt sein. Als weiteres Ausschlusskriterium galt eine aktuell durchgeführte Psychotherapie. Als Ausschlusskriterium für die Gruppe MD galt zusätzlich ein schwaches Somatisierungssyndrom nach SSI-4/6. Für die Gruppe SFD war eine manifeste Major Depression nach DSM-IV ein Ausschlusskriterium. Für die Kontrollgruppe galt jegliche Art einer psychischen Störung, sowohl aktuell als auch anamnestisch als Ausschlusskriterium.

Nach Abschluss der Studie wurden zwei Probanden der Depressionsgruppe aus den Berechnungen ausgeschlossen, da sich in den psychometrischen Testungen Hinweise auf eine komorbide somatoforme Störung zeigten. Im Diagnostik Interview mittels SKID lagen hierfür noch keine Hinweise vor.

3.2 Untersuchungsablauf

3.2.1 Studiendesign

Als Erweiterung zu bisherigen psychobiologischen Studien, wurde in dieser DFG geförderten Studie ein longitudinaler Studienverlauf mit zwei Interventionen, Sport und Schonung, durchgeführt. An jeder Messung wurde auch der klinische Schweregrad erfasst, um mögliche Korrelationen mit biologischen Parametern feststellen zu können.

Der Untersuchungsablauf der 12-wöchigen klinisch experimentellen Studie folgte exakt dem Studienprotokoll, das vom Ethikkomitee der Universität München genehmigt wurde. Geplant war ein $3 \times 2 \times 2 \times 2 \times 6$ faktorielles Design. Dies bedeutet 3 Gruppen (MD, SFD, KG) \times Geschlecht (weiblich, männlich) \times Interventionen (Sport, Schonung) \times Reihenfolge der Intervention \times Erhebungszeitpunkt (6 MZP).

Die erste Kontaktaufnahme mit den Probanden erfolgte über ein Telefoninterview. Sofern der Proband in Frage zu kommen schien wurde er zum Diagnostikgespräch eingeladen. Erfüllte der Proband eine der gesuchten Zieldiagnosen, MD, SFD oder KG und lagen keine Ausschlusskriterien vor, wurde er in die Studie eingeschlossen.

Alle aufgenommenen Probanden wurden zu Beginn randomisiert der Reihenfolge der Interventionen Sport und Schonung zugewiesen.

Die Studiendauer betrug für die einzelnen Probanden in der Regel 12 Wochen. Falls ein Proband an einem, seiner zu Beginn festgelegten sechs Messzeitpunkte krank war (auch leichte Erkältung), wurden alle Messzeitpunkte um 4 Wochen verschoben, so dass sich die individuelle Studiendauer dementsprechend verlängerte. Dies ist von entscheidender Bedeutung, da die gemessenen biologischen Variablen durch Immunaktivierung, wie zum Beispiel bei einer Erkältung, maßgeblich beeinflusst werden.

Die einzelnen Messzeitpunkte erfolgten an einem zu Beginn definierten Tag (Montag – Mittwoch) zwischen 07:30 und 9:00, in einem exakt definierten Rhythmus. Durch die genau festgelegten Zeitabstände wurde auch der Tatsache Rechnung getragen, dass die Mehrzahl der Teilnehmer Frauen waren, und so die individuellen Messungen immer zur selben Zyklusphase stattfanden. Als Blutabnahmezeitpunkt wurde ein Zeitraum zwischen 7:30 und 9:00 gewählt, um der circadianen Rhythmik der biologischen Parametern Rechnung zu tragen.

Abbildung 1 : Studienablauf



Der erste Messzeitpunkt (MZP) begann in der Regel 1-2 Wochen nach dem Diagnostikgespräch. Nach der ersten Messung waren 4 Wochen Pause, danach folgte eine Woche Intervention (Sport oder Schonung, je nach Zulosung) mit jeweils einer Messung zu Beginn und am Ende. Daraufhin folgten 3 Wochen Pause und schließlich die jeweils andere Intervention, mit Messung vor Beginn der Intervention und danach. Schließlich erfolgte nach drei Wochen Pause die letzte Messung. In Abbildung 1 ist der Studienablauf zur besseren Übersichtlichkeit graphisch dargestellt.

Vor dem ersten Termin erfolgte ein 1-2 stündiges Diagnostikinterview (SKID I) zur Sicherung von Zieldiagnose und Komorbiditäten (siehe 3.1.3).

Des Weiteren wurden soziodemographische Parameter (Soziodemographischer Fragebogen und FFK) und verschiedene psychometrische Variablen (SKID II Fragebogen und F-Sozu) erhoben.

Im Anschluss daran begann der eigentliche Studienverlauf mit Messzeitpunkt 1.

An den Messzeitpunkten 1-6, welche jeweils circa 30 min dauerten, erfolgte eine Blutabnahme zur Bestimmung der biologischen Parameter, sowie eine psychometrische Testung und eine Druckschmerzbestimmung an vier verschiedenen Körperstellen (jeweils beidseits und an drei verschiedenen Punkten).

An allen Messzeitpunkten wurde der BDI zur Beurteilung der Depressivität erhoben, der SOMS-7 zur Bewertung somatoformer Symptome und der SCL-90 zur Beurteilung der globalen psychischen Beeinträchtigung. Am ersten und letzten Messzeitpunkt wurde zusätzlich der TICS-K, ein Fragebogen zur Evaluierung von chronischem Stress ausgefüllt.

Am letzten, 6. MZP wurde noch der SOMS-2 als Maß für die somatoforme Symptombelastung in den letzten 2 Jahren erhoben.

Innerhalb des 3-monatigen Studienverlaufs wurde das Aktivitätsniveau der Teilnehmer jeweils in einer Woche erhöht und vermindert. In der Schonungswoche wurden die Teilnehmer angehalten sich möglichst wenig zu bewegen und sich nicht anzustrengen. Im Gegensatz dazu stand die Aktivitätswoche, in der die Probanden motiviert wurden jeden Tag mindestens 30 min moderate körperliche Aktivität zu betreiben.

Zur objektiven Beurteilung der Ausführung erhielten die Probanden während der Interventionswochen einen Aktometrie-Monitor, der das Aktivitätsniveau aufzeichnete. Des Weiteren wurden Ernährungs- und Schlafverhalten während der Interventionswochen über tägliche Protokolle erhoben. Die einzelnen Diagnostik und Messtermine wurden von Medizin Doktorandinnen und Diplom Psychologinnen durchgeführt. Nach erfolgreichem Studienabschluss erhielten die Teilnehmer eine Aufwandsentschädigung von 100 Euro.

3.2.2 Gewinnung der Blutproben

Das Akquirieren von Blutproben erfolgte zu Beginn jedes Messzeitpunktes (1-6) zwischen 7:00 und 9:00 Uhr.

Abgenommen wurden jeweils ein 4,5ml EDTA Röhrchen zur Bestimmung eines kleinen Blutbildes, ein 7,5 ml EDTA Röhrchen zur Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen (siehe Dissertation Theresa Stapf), sowie zwei Serum Röhrchen je 7,5 ml zur Analyse von Tryptophanmetaboliten und Zytokinen.

Das EDTA Blut für das kleine Blutbild wurde am Abnahmetag analysiert. Die EDTA Probe für die FACS Analyse wurde am Folgetag analysiert, um gleiche Ausgangbedingungen für Marburger und Münchener Proben zu schaffen, da die Marburger Proben per Post erst einen Tag nach Abnahme im zuständigen Münchner Labor eintrafen. Die Serumproben wurden nach 30 Minuten, nach abgeschlossener Gerinnung, bei 3000 Umdrehungen pro Minute 10 Minuten zentrifugiert (Beckman Coulter). Das gewonnene Serum wurde schließlich in Eppendorf Tubes abpipettiert. Für die Tryptophanmetabolite wurden 1100µl abpipettiert, für die Zytokine jeweils 250µl. Nach kurzer Zwischenlagerung im – 20°C Gefrierschrank erfolgte die Lagerung bis zur gesammelten Analyse am Studienende im -80°C Gefrierschrank.

3.2.3 Algometrie

Schmerz ist sowohl bei Depression als auch bei somatoformer Störung ein häufiges klinisches Symptom. Studien zufolge gehen beide Erkrankungen mit Veränderungen der Schmerzschwelle einher (Dickens et al., 2003).

Da wir davon ausgingen, dass sportliche Aktivität über eine Immunmodulation zu einer Modifikation der Schmerzschwelle führen kann wurde sowohl an den MZP ohne Intervention, als auch an den MZP mit Intervention eine Schmerzschwellenmessung durchgeführt.

Zur Überprüfung dieser Hypothese wurde die Druckschmerzschwelle an verschiedenen Arealen des Körpers, die nicht den typischen Triggerpunkten (Diagnosekriterien Fibromyalgie) entsprechen gemessen.

Um ein möglichst objektives Ergebnis zu erzielen wurde an vier Körperstellen (Fibulaköpfchen, Daumnagel, M.deltoideus und M. trapezius), auf beiden Seiten des Körpers, jeweils drei Mal die individuelle Druckschmerzschwelle bestimmt.

Als Schmerzschwelle wurde die minimale physikalische Intensität (Druck), die eine Schmerzreaktion induziert definiert. Zur Objektivierung der Schmerzschwelle verwendeten wir ein Algometer von Wagner Instruments (Force Dial™ Greenwich USA – siehe Abbildung 2).

Abbildung 2: Algometrie



3.2.4 Sport- beziehungsweise Schonungsintervention

Um die Abhängigkeit biologischer Parameter vom Aktivitätsniveau zu analysieren erfolgte eine einwöchige Intervention mit vermehrter körperlicher Aktivität und im Vergleich dazu eine einwöchige Intervention mit deutlich reduzierter körperlicher Aktivität.

Die Art der ersten Intervention, Sport beziehungsweise Schonung, wurde den Probanden zu Beginn der Studie zugelost, wobei ca. die Hälfte der Probanden mit Sport und die andere Hälfte mit Schonung begannen.

Drei Wochen nach Ende der ersten Intervention begann die andere, jeweils noch nicht durchgeführte Intervention. Die erste Intervention erfolgte vier Wochen nach der Basismessung. Die zweite Intervention erfolgte versetzt, um eine gegenseitige Beeinflussung zu verhindern, sowie um den weiblichen Menstruationszyklus zu berücksichtigen.

Die Probanden wurden von den Studienbetreuern genau informiert wie sie sich während der Interventionswochen verhalten sollten. Weiterhin erhielten sie die Information auch in schriftlicher Form (siehe Anhang) um eine möglichst homogenes Verhalten der Probanden zu erreichen. Zur Objektivierung des Verhaltens und zur besseren Motivation trugen die Probanden während der Interventionswochen ein Aktometer das Bewegungsaktivitäten aufzeichnete (exakte Beschreibung siehe 3.2.5).

Des Weiteren führten die Probanden ein Schlafprotokoll, ein Ernährungsprotokoll (Berechnung der Protein-, Lipid- und Kohlenhydrataufnahme mit dem Statistikprogramm „Ernährung aktiv“ der Deutschen Gesellschaft für Ernährung), und ein Tätigkeitsprotokoll. Diese soziodemographischen Parameter sind von Bedeutung, da hierdurch Neurotransmitter- und Zytokinspiegel beeinflusst werden können.

Einwöchige Sportintervention:

Die Probanden wurden angewiesen sich alle 7 Tage der Sportwoche mindestens 30 Minuten moderat körperlich zu betätigen. Die jeweilige Sportzeit wurde auf dem Aktometer mittels Knopfdruck gekennzeichnet.

Als Sportprogramm konnten sich die Probanden aus einer Auswahl an Fitness- und Dehnungsübungen (siehe Anhang) ein individuelles Programm zusammenstellen. Hierfür erhielten sie zwei Poster mit verschiedenen Übungen zu Rückentraining und Fitness (von der Techniker Krankenkasse gesponsert). In Zusammenarbeit mit der Studienbetreuung wurden dann die jeweiligen Übungen ausgewählt und besprochen. Sofern der Proband von sich aus regelmäßig Sport trieb, wurde er dazu angehalten, sich in der Sportwoche mindestens 30 min länger körperlich zu betätigen.

Einwöchige Schonungsintervention:

Die Probanden wurden angewiesen, sich in diesem Zeitraum vermehrt zu schonen, und keine körperlich anstrengenden Dinge zu verrichten. Sie sollte sich möglichst viel zu Hause aufhalten, viel liegen und sitzen und auch Alltagstätigkeiten wie Hausarbeit, und Gartenarbeit sowie anstrengende geistige Tätigkeiten so weit wie möglich reduzieren. Auch diesbezüglich erhielten die Probanden ein Informationsblatt (siehe Anhang). Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die Probanden in dieser Zeit ihrer Alltagsaktivität verrichten mussten.

3.2.5 Aktometrie

Zur Objektivierung des Verhaltens der Probanden in der Sport und Schonungswoche, erfolgte während diesem Zeitraum eine Analyse des Aktivitätsniveaus mittels eines Aktometers.

Das Aktometer (SOMNOwatch[™] - siehe Abbildung 3) von SOMNOmedics GmbH&Co. KG registriert Bewegungsveränderungen in der Horizontal- und Vertikalebene, sowie Lichtveränderungen und speichert sie alle 120 Sekunden. Die Einheit für Aktivität wurde in mG angegeben. Die Messgenauigkeit beträgt $\pm 2\text{mG}$.

Die Probanden wurden angewiesen das Aktometer während der gesamten Interventionswoche, bis auf Unterbrechungen beim Duschen oder Baden zu tragen. Das Ablegen des Gerätes wurde ebenso wie Einschlafen und Aufstehen durch Drücken des Patientenmarkers gekennzeichnet.

Die Lokalisation des Gerätes war hierbei der nichtdominierende Arm (linker Unterarm bei Rechtshändlern). Um einen korrekten Umgang mit dem Aktometer sicherzustellen erhielten die Probanden eine schriftliche Anleitung zum Umgang mit dem Aktometer. Für die einzelne Interventionswoche wurde der Mittelwert aus den einzelnen Tageswerten berechnet. Ziel hiervon war es, den Erfolg der einzelnen Interventionen zu objektivieren.

Abbildung 3: Aktometer:



3.2.6 Psychometrische Analyseinstrumente

Am Diagnostik Termin wurden neben soziodemographischen Merkmalen auch Parameter zur sozialen Unterstützung (F-SOZU), zur körperlichen Aktivität (FFKA), und zu Persönlichkeitseigenschaften (SKID-II) erfasst. Am ersten Messzeitpunkt wurde neben SOMS-7, BDI und SCL-90 R, die zu allen Messzeitpunkten erhoben wurden, das Trier Inventar für chronischen Stress, TICS-K abgefragt. Am sechsten Messzeitpunkt wurde zusätzlich der TICS-K und der SOMS-2 erhoben.

3.2.6.1 Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Zur Beurteilung der Depressionsschwere wurde an allen 6 Messzeitpunkten der BDI erhoben.

Das Depressionsinventar von Beck gehört seit seiner Entwicklung 1961, zu den weltweit am häufigsten verwendeten Instrumenten zur Depressionsdiagnostik, da ihm zahlreiche Untersuchungen zu Messeigenschaften eine hohe Validität und Zuverlässigkeit bescheinigen (Beck et al., 1961; Schmitt et al., 2006).

Das Selbstbeurteilungsinstrument basiert auf Beobachtungen aus psychoanalytischer Psychotherapie (Demyttenaere and De Fruyt, 2003).

In der deutschen Version werden 21 Symptome der klinischen Depression abgefragt. Im ersten Abschnitt (11 Fragen) wird das Ausmaß negativer Selbsteinschätzung beurteilt. Der zweite Abschnitt (7 Fragen) bezieht sich auf Einschränkungen der Leistungsfähigkeit und im letzten Abschnitt werden mit drei Fragen psychosomatische Beschwerden eruiert (Shafer, 2006).

Die Symptomstärke wird über das Antwortformat skaliert. Dafür wird eine vierstufige Häufigkeitsskala (Likert Skala) mit numerischer Stufenverankerung und zusätzlicher sprachlicher Erläuterung der Extremwerte von 0/nie bis 3/fast immer verwendet.

Das Hauptziel des Fragebogens ist es den Schweregrad einer Depression zu klassifizieren. Bei einer Summe des BDI < 10 liegt keine beziehungsweise eine minimale Depression vor, bei Werten zwischen 10 und 18 eine milde bis mäßige Depression, bei einer Summe zwischen 19 und 29 liegt eine mäßige bis schwere Depression vor, bei einem Punktwert zwischen 30 bis 63 spricht man von einer schweren Depression (Beck et al., 1988). Die Reliabilität des BDI Summenwertes ist mit 0,95, ebenso wie die interne Konsistenz mit 0,9 hoch (Schmitt and Maes, 2000). In verschiedenen Studien konnte nachgewiesen werden, dass Frauen gegenüber Männern beim BDI eine höhere Symptombelastung aufweisen (Schmitt et al., 2006).

3.2.6.2 *Symptom Checkliste-90 Revised (SCL-90 R)*

Zur multidimensionalen Erfassung eines breiten Spektrums psychischer Störungen und der allgemeinen psychischen und körperlichen Beeinträchtigungen wurde an allen 6 Messzeitpunkten der SCL-90 R eingesetzt.

Der SCL-90 R nach Derogatis ist ein psychodiagnostisches Verfahren zur Erfassung von subjektiv empfundenen Problemen und Beschwerden der vergangenen 7 Tage (Derogatis, 1994). Er beinhaltet 90 Fragen, mit 9 Subgruppen zu den Bereichen Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Unsicherheit im Sozialkontakt, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität/ Feindseligkeit, Phobische Angst, Paranoides Denken und Psychotizismus.

Mithilfe des Global Severity Index kann ein Hinweis auf die durchschnittliche psychische Belastung beziffert werden. Er errechnet sich aus der Summe der Fragen/90 minus fehlende Fragen. Weitere Indices die berechnet werden können sind der PST (Positiv Symptom Total), der die Anzahl zutreffender Symptome misst, sowie der PSDI (Positiv Symptom Distress Index), der die Belastung durch die Symptome wiedergibt. Der Mittelwert des SCL-90 R Index beträgt 50, die Standardabweichung 10. Höhere Werte repräsentieren eine stärkere Symptombelastung, wobei Werte über 60 als deutlich erhöht anzusehen sind (Pedrosa Gil et al., 2007). Der SCL-90 R kombiniert die zeitlich extrem variable Befindlichkeit und die zeitlich überdauernde Persönlichkeitsstruktur. Die Erfassung der Symptombelastung des Probanden erfolgt über eine 5-stufige Likert Skala (von 0 überhaupt nicht, bis 4 sehr stark) .

Hessel et al. konnte in einer repräsentativen Stichprobe zeigen, dass der SCL-90 R als Gesamtskala ein reliables Instrument zur Messung der globalen psychischen Symptombelastung darstellt (Cronbachs α zur Beschreibung der internen Konsistenz beträgt 0,95). Jedoch ist es nicht möglich mithilfe der Subskalen einzelne Symptombereiche valide zu erfassen (Hessel A., 2001).

3.2.6.3 *Screening für somatoforme Störungen 2/7 (SOMS-2 und SOMS-7)*

Der SOMS ist ein Selbstbeurteilungsinstrument, das das Vorliegen von verschiedenen körperlichen Symptomen überprüft. Ziel dieses psychodiagnostischen Instruments ist die Klassifikation, Quantifizierung und Verlaufsbeschreibung von somatoformen Symptomen.

In Anlehnung an die Kriterien von DSM-IV und ICD-10 werden 53 Symptome, die für eine Somatisierungsstörung relevant sein könnten abgeprüft. Davon sind jeweils 5 Fragen für Frauen spezifisch und eine Frage für Männer. Aus der Summe der 33 körperlichen Symptome des DSM-IV lässt sich der Somatisierungsindex bestimmen (Punktwert 0-33).

Für die hohe Validität des SOMS spricht die Tatsache, dass die Anzahl an Somatisierungssymptomen gut zwischen Selbstbeurteilung und diagnostischem Interview ($r=0,75$) korreliert (Pedrosa Gil et al., 2007).

Der SOMS-2, welcher am letzten Messzeitpunkt verwendet wurde, bezieht sich auf das Vorliegen von körperlichen Symptomen in den letzten zwei Jahren. Das hier verwendete dichotome Antwortniveau lässt jedoch die Intensität der Beschwerden außer Acht.

Der SOMS-7, der an allen 6 Messzeitpunkten verwendet wurde, ist eine Weiterentwicklung des SOMS-2, der die Beurteilungsskala auf 7 Tage reduziert, aber die Intensität der Beschwerden berücksichtigt. Die Erfassung der Intensität erfolgt über eine Skala (von 0 gar nicht, bis 4 sehr stark). Mit einem α von 0,92 zeigt die Skala eine hohe interne Konsistenz.

Ziel der Generierung des SOMS-7 war es, ein valides Instrument zur Überprüfung von Therapieerfolgen zu entwickeln, und neben der Anzahl auch die Intensität der Beschwerden zu erfassen. Für die Validität des SOMS-7 spricht weiterhin die hohe Assoziation mit anderen Somatisierungsskalen wie beispielsweise dem SCL-90 R (Rief and Hiller, 2003).

3.2.6.4 *Freiburger Persönlichkeitsinventar revised (FPI-R)*

Das Freiburger Persönlichkeitsinventar (Fahrenberg, 2001) besteht aus 137 Fragen zur Erfassung von relativ unabhängigen Persönlichkeitsdimensionen. Berücksichtigt werden dabei 12 Bereiche: Lebenszufriedenheit, soziale Orientierung, Leistungsorientierung, Gehemmtheit, Erregbarkeit, Aggressivität, Beanspruchung, körperliche Beschwerden, Gesundheitssorgen, Offenheit, Extraversion und Emotionalität.

3.2.6.5 *Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität (FFKA)*

Ziel ist die Erfassung gesundheitswirksamer körperlicher Aktivität. Bei der Auswertung ist jedoch zu berücksichtigen, dass der Fragebogen saisonalen Schwankungen (z.B. Radfahren und Gartenarbeit), sowie der beruflichen Tätigkeit unterliegt.

Insgesamt besteht der Fragebogen aus 12 Einzelfragen. Abgefragt wird die Intensität körperlicher Belastung während der Berufstätigkeit, körperliche Aktivität im Alltag und sportliche Aktivitäten. Weiterhin werden der Umfang von Schlaf- und Entspannungsphasen, sowie die Selbsteinschätzung der körperlichen Aktivität erhoben. An soziodemographischen Parametern werden Geschlecht, Alter und Körpergewicht abgefragt.

Die Gesamtaktivitätszeit ergibt sich aus der Summe der Zeiten der einzelnen Aktivitäten. Die im Fragebogen erhobenen Parameter zeigen eine gute interne Konsistenz zwischen Selbsteinschätzung und Gesamtaktivität. In einer Bevölkerungsstichprobe in Freiburg zeigte sich beispielsweise eine mittlere Gesamtaktivität von 9,2 Stunden/Woche, wovon 40% Alltagsaktivitäten waren (Frey et al., 1999).

In unserer Studie wurde die Gesamtpunktzahl, sowie die Sportpunktzahl berechnet. Aufgrund der erhobenen Punktzahl wurde die Studienpopulation in drei Kategorien eingeteilt: ausreichend aktiv (Gesamtpunktzahl > 30; Sportpunkte > 14), Mindestanforderungen erfüllt (Gesamtpunktzahl 15-29), viel zu wenig aktiv (Gesamtpunktzahl <14).

3.2.6.6 *Fragebogen zur sozialen Unterstützung (F-SOZU)*

Mithilfe von 22 Fragen wird die subjektiv wahrgenommene soziale Unterstützung erfasst. Dieser Parameter ist von Bedeutung, da ein hohes Maß an sozialer Unterstützung die negativen Folgen von Stress auf die Gesundheit und das psychische Wohlbefinden abmildert. Auf einer 5-stufigen Likert Skala werden emotionale Unterstützung, praktische Unterstützung, soziale Integration, Vorhandensein einer Vertrauensperson, sowie Zufriedenheit mit der erhaltenen sozialen Unterstützung abgefragt. Mit einem Cronbachs alpha von 0,81-0,93 zeigt dieses Selbstbeurteilungsinstrument eine hohe interne Konsistenz (Fydrich et al., 1999).

3.2.6.7 *Trier Inventar für chronischen Stress (TICS-K)*

Aufgrund der Tatsache, dass nicht nur akut belastende Lebensereignisse, sondern vor allem chronischer Stress an der Entstehung und Aufrechterhaltung psychischer Erkrankungen wie Depression oder somatoformer Störung beteiligt ist, wird dieser Bereich mithilfe des TICS-K quantitativ erfasst.

Dieses Selbstbeurteilungsinstrument bezieht sich auf sechs Aspekte von chronischem Stress in 12 Rubriken: Arbeitsüberlastung, Arbeitsunzufriedenheit, soziale Belastung, Fehlen sozialer Anerkennung, Sorgen/Besorgnis und belastende Erinnerungen. Die Beantwortung der einzelnen Punkte erfolgt über fünfstufige Ratingskalen.

Ziel des Fragebogens ist es, dass die Befragten ihre Einzelerfahrungen in den letzten drei Monaten in einer intuitiven Gesamtbeurteilung bewerten. Ein Nachteil dieses diagnostischen Testes sind Erinnerungseffekte und die interindividuell unterschiedliche Wahrnehmung von Stressereignissen. Vorteile sind die Bereichsunabhängigkeit (Rentner, Berufstätige, Studenten, Hausfrauen werden gleichermaßen erfasst) sowie die Geschlechtsunabhängigkeit (Schulz and Schlotz, 1999). Die Beurteilung des Stressniveaus ist in der hier vorliegenden Studie von Bedeutung, da zahlreiche hier analysierte biologische Parameter, wie z. B IL-6 durch Stress beeinflusst werden.

3.2.6.8 *Strukturiertes klinisches Interview zur Analyse von Persönlichkeitsstörungen (SKID-II)*

SKID-II ist ein strukturiertes klinisches Interview nach DSM-IV, zur Analyse von Persönlichkeitsstörungen. Es dient als Screening für die Merkmale der zwölf erfassten Persönlichkeitsstörungen. Es werden verschiedene Subgruppen der Persönlichkeitsstörung kategorisiert: Selbstunsichere, Dependente, Zwanghafte, Negativistische, Depressive, Paranoide, Schizotypische, Schizoide, Histrionische, Narzistische, Borderline und Antisoziale (Wittchen et al., 1997a)

3.3 **Analyse der Blutparameter**

3.3.1 **HPLC zur Analyse der Tryptophanmetabolite**

Die Analyse der Aminosäureparameter Tryptophan, 5-Hydroxyindolessigsäure, Kynurenin, 3-Hydroxykynurenin und Kynureninsäure, erfolgte mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie (Waters Corp., Milford, MA, USA), nach einer bereits publizierten Methode (Oades et al., 2010).

Die erforderlichen Reagenzien stammten von Merck (Darmstadt, Deutschland) und von Millipore Milli-Q System (Milford, MA, USA). Standard und Kontrollproben von Tryptophan, Kynurenin, 3-Hydroxykynurenin, Kynureninsäure, Serotonin und 5-Hydroxyindolessigsäure wurden von Sigma Aldrich erworben.

Das Chromatographie System besteht aus einem Waters 2695 'Alliance' Auftrennungssystem mit Säulenofen (Heizung und Kühlung), einem Waters Model 2487 dual- λ UV Detektor und einem Waters Model 2475 Fluoreszenz Detektor (Waters Corp., Milford, MA, USA).

Die Festphasenextraktionssäule wird durch Spülung mit 1ml Methanol, gefolgt von 1ml Wasser vorbereitet. Dann wird 1 ml Probe und 100 μ l IS in 0.25 M H_3PO_4 (Phosphorsäure) aufgetragen und durch ein leichtes Vakuum hindurch gesaugt (10 min). Die Kartusche wird anschließend mit 1 ml 0.1 M HCL (Salzsäure), gefolgt von 1 ml 100% Methanol gewaschen. Schließlich werden die Analysate eluiert, indem die Kartusche mit 1.5 ml einer Mischung gespült wird, die anteilig die gleichen Mengen von Acetonitril, Methanol, Ethylacetat, Dichlormethan, und 6% NH_4OH (Amoniumhydroxid) enthält.

Das Eluens wird anschließend mit Stickstoff evaporiert und mit 150 μ l 2.5 mM H_3PO_4 (Phosphorsäure) wieder aufgenommen. Die mobile Phase, das Elutionsmittel für die isokratische Chromatographie, besteht aus einer Mischung von 55 mM NaH_2PO_4 (Natriumdihydrogenphosphat) und 1 mM Oktansulfonsäure.

Es erfolgt eine pH Adjustierung auf 2.29 durch die Verwendung von H_3PO_4 (Phosphorsäure). Nach der Filtrierung durch eine 0,2µm Nylonmembran wird Acetonitril hinzugegeben, um 33 Vol % zu erhalten. Die Flussrate wird auf 0.80 ml/min eingestellt, die Säulentemperatur auf 40.0 °C festgelegt, während der Probenraum auf 4.0°C abgekühlt wird.

Die angegebenen Parameter, Temperatur, pH, und Elutionsmittel Zusammensetzung sind entscheidend für das Ergebnis. Die ungefähre Laufzeit zwischen Einspritzung und Detektion der Komponenten betragen ca. 15 min.

Tryptophan (λ_{ex} : 300nm; λ_{em} :350nm) und 5-HIAA (λ_{ex} :300nm; λ_{em} :340nm) wurden mittels Fluoreszenzmessung bestimmt. Kynurenin (365nm), Kynureninsäure (330nm) und 3-Hydroxykynurenin (365nm) wurden mittels UV Detektion bestimmt.

Zur Datenverarbeitung wurde EMPOWER für Windows 2000 Software (Waters) verwendet. Die Kalibrationskurven entstehen durch graphische Darstellung der Komponenten nach internationalen Standardpeak Kennzahlen (korrespondierende Standardprobenkonzentration in ng/ml). Dann werden Konzentrationen der Analysate, der unbekannten Proben und der Qualitätskontrollen (Qualitätskontrolllevel 2) bestimmt, indem die lineare Regression der Kalibrationskurven verwendet wird.

Die Limitierungen der Detektionsmethode liegt bei einem Signal Rausch Abstand von mehr als 3:1. Die Präzision der Probenverarbeitung sowohl innerhalb eines Tages als auch an verschiedenen Tagen wurde durch die Analyse der Qualitätskontrollen sichergestellt. Zur Qualitätskontrolle wurden Kontrollproben generiert, um niedrige, mittlere und hohe Analysemenngen beurteilen zu können.

Bei der Analyse kann es gegebenenfalls zu Interferenzen mit psychotropen Substanzen, wie Antidepressiva kommen. Jedoch wurden die in der Studie am häufigsten verwendeten psychotropen Substanzen in Bezug auf den therapeutischen Plasmaspiegel getestet, ob sie mit dem Analysesystem interagieren. Die verwendete Methode wurde validiert und zeigte eine gute Genauigkeit innerhalb und zwischen den Proben.

Die Präzision lag bei Tryptophan, 5-HIAA und Kynurenin zwischen 3 und 9 Prozent (z.B. für 3-HK: innerhalb der Probe 3.9%, und zwischen den Proben 7.5%).

Zur Vermeidung eines Bias bei der Auswertung der Chromatogramme wurden die Proben mit Nummern verblindet.

3.3.2 ELISA zur Analyse von TNF- α , IL-1RA, IL-6

Zur Bestimmung von TNF- α , IL-6 und IL-1RA wurden ELISAs, „Quantikine“ von R&D Systems verwendet. Zur Optimierung der Messgenauigkeit wurden für TNF- α und IL-6 hochsensitive ELISAs „Quantikine HS“ verwendet.

Die Proben wurden nach der Akquirierung unmittelbar bei -80°C gelagert. Die quantitative Bestimmung dieser Parameter erfolgte am Ende gesammelt aus dem aufbereiteten Serum. Die Vorbereitung der Proben und Reagenzien, Messablauf, und Ergebnisberechnung folgten den Richtlinien des Herstellers. Eine in ELISAs sehr erfahrene Laborangestellte, die bezüglich der einzelnen Gruppen verblindet war, führte die Analysen durch. Zur Optimierung der Messgenauigkeit wurde je Messdurchgang eine externe Probe mit bekannter Analysatkonzentration ausgewertet.

Der Quantikine HS Human TNF- α Immunoassay ist ein 6,5 Stunden ELISA zur quantitativen Messung von TNF- α im Serum. Er enthält von E. coli abgeleitetes rekombinantes humanes TNF- α und dessen Antikörper. Gemessen wird sowohl freies TNF- α , als auch an lösliche Rezeptoren gebundenes TNF- α .

Der hier verwendete quantitative Sandwich Enzym Immunoassay wurde nach Standardverfahren durchgeführt. Das System besteht aus einer Mikroplatte (aus Polystyren mit 8*12 Vertiefungen), die mit einem monoklonalen Maus-Antikörper, spezifisch für TNF- α , vorimprägniert ist. Standards und zu analysierende Proben werden in die Vertiefungen pipettiert und das vorhandene TNF- α wird durch den ortsständigen Antikörper gebunden. Danach werden die Platten gewaschen, um ungebundene Substanzen zu entfernen. Als nächstes wird ein Enzym gebundener polyklonaler Antikörper, der spezifisch für TNF- α ist, hinzugegeben. Anschließend wird die Mikroplatte erneut ausgewaschen und eine Substratlösung hinzugegeben. Nach einer Inkubationsperiode wird eine Verstärkerlösung hinzugegeben, und es erfolgt ein Farbumschlag proportional zum Verhältnis von vorhandenem TNF- α .

Zur Analyse der Zytokine wurden zwei Serumröhrchen, je 7,5ml abgenommen. Diese wurden nach einer Gerinnungszeit von 30 min abzentrifugiert (siehe Blutgewinnung). Eine längere Gerinnungszeit wurde vermieden, da dies zu Verfälschungen des TNF- α Spiegels im Sinne von höheren Werten führen könnte. Für TNF- α lag der Intraassay Variationskoeffizient zwischen 3.1-8.5%. Die minimal nachweisbare Dosis für TNF- α betrug 0.106 pg/ml.

Der hochsensitive Quantikine HS IL-6 Immunassay ist ein 5,5 Stunden Flüssigphasen ELISA zur quantitativen Bestimmung von IL-6. Er enthält von E.coli abgeleitetes humanes IL-6. Der genaue Messablauf entspricht dem von TNF- α (siehe oben). Die minimal nachweisbare Dosis für IL-6 betrug 0.039pg/ml. Der Intraassay Variationskoeffizient lag zwischen 6.9 und 7.8%. Der hochsensitive Quantikine HS IL-1RA Immunassay ist ein 4,5 Stunden Flüssigphasen ELISA zur quantitativen Bestimmung von IL-1RA im Serum. Er enthält von E. coli stammendes rekombinantes humanes IL-1RA und die entsprechenden Antikörper. Die minimal nachweisbare Dosis für IL-1RA betrug 6.26pg/ml. Der Intraassay Variationskoeffizient lag zwischen 3.7 und 7.3%.

3.4 Statistische Analyse

Die Statistische Analyse erfolgte mittels SPSS (Version 18 und 19).

Zunächst wurden mithilfe der deskriptiven Statistik wichtige statistische Kennzahlen der erhobenen Parameter im Gruppenvergleich untersucht.

Zum Vergleich des generellen biologischen Profils der einzelnen Probandengruppen ohne Intervention wurde ein Basiswert gebildet. Dieser Basiswert ist ein Mittelwert aus den Messzeitpunkten, denen keine Intervention vorangegangen ist. Die verwendeten Messzeitpunkte 1, 2, 4 und 6, fanden in der Regel innerhalb von 12 Wochen statt. Ziel der Bildung eines Durchschnittswertes war es, mögliche inter- und intraindividuelle Schwankungen auszugleichen und so möglichst valide Ergebnisse zu erhalten.

Die Mittelung dieser Werte war möglich, da sich in der einfaktoriellen Varianzanalyse nach Friedman keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen einbezogenen Messzeitpunkten zeigten. Weiterhin zeigten auch Korrelationen zwischen den biologischen Parametern an den einzelnen Messzeitpunkten keine signifikanten Schwankungen.

Sämtliche Parameter der einzelnen Gruppen wurden zunächst mithilfe des Kolmogorov Smirnov Test und der graphischen Darstellung in Histogrammen auf Normalverteilung und Varianzhomogenität überprüft. Zahlreiche Parameter erwiesen sich dabei als normalverteilt.

Die Analyse von Gruppenunterschieden erfolgte im Falle einer Normalverteilung parametrisch mit der einfaktoriellen Varianzanalyse, ANOVA. Bei signifikantem ($p < 0,05$) beziehungsweise in hypothesengenerierenden Situationen tendenziell ($p < 0,1$) Gruppenunterschied wurde ein Mehrfachvergleich der einzelnen Gruppen untereinander durchgeführt. Wenn im Levene Test keine Varianzgleichheit der Gruppen angenommen werden konnte, also ein signifikantes Ergebnis vorlag, wurde nicht parametrisch gerechnet. Sofern die Daten nicht normalverteilt waren, oder die Stichprobengröße zu klein war ($n < 20$), wurden auch nicht parametrische Tests wie der Kruskal-Wallis-Test zum Mehrgruppenvergleich und der Mann Whitney Test zum 2-Gruppenvergleich verwendet.

Der Vergleich der einzelnen Probandengruppen jeweils vor und nach Intervention erfolgte bei Normalverteilung mit dem T-Test und bei nicht normalverteilten Daten mit dem Wilcoxon Test. Um jeweils den Wert vor der Intervention zu berücksichtigen, wurden Differenzen zwischen dem Wert nach versus vor Intervention gebildet, und die jeweiligen Differenzen verglichen.

Zur Analyse relevanter Kofaktoren mit Einfluss auf biologische Parameter wurden Korrelationsanalysen durchgeführt. Weiterhin wurden Korrelationen zwischen dem Mittelwert biologischer Parameter und psychometrischen Ergebnissen an Messzeitpunkt 1 gerechnet, um mögliche Zusammenhänge zu eruieren. Bei den psychometrischen Ergebnissen wurde der Messzeitpunkt 1 verwendet, da die Friedman Varianzanalyse signifikante Schwankungen zeigte und so keine Mittelung der Werte möglich war. Aufgrund größtenteils nicht parametrischer Verteilung wurde der Spearman Rank Test zur Analyse der Korrelationen verwendet.

Eine Analyse der Gruppenhomogenität in Bezug auf soziodemographische Parameter erfolgte bei Nominal- oder Ordinalskalenniveau über den Chi²-Test. Bei Parametern mit Verhältnisskalenniveau wurde bei Normalverteilung die ANOVA verwendet und sonst der nichtparametrische Kruskal-Wallis-Test.

Grundsätzlich wurde in der Studie bei Hypothesen geleiteten Analysen ein p-Wert kleiner gleich 0,05 als signifikant definiert und der alpha Fehler wird mit 5% angegeben. Bei Hypothesen generierenden Analysen wurde ein p-Wert kleiner 0,1 als Tendenz erachtet. Ein p-Wert kleiner 0,001 wurde als hochsignifikant eingestuft.

Eine Korrektur auf multiples Testen mittels Bonferroni wurde aufgrund des explorativen Studiendesigns nicht standardmäßig durchgeführt (Perneger, 1998).

4 Ergebnisse

4.1 Soziodemographische Parameter der Studienpopulation

Zur besseren Vergleichbarkeit der einzelnen Studiengruppen (MD, SFD und KG), sowie zur Analyse möglicher Störfaktoren erfolgte eine detaillierte Erhebung soziodemographischer Variablen. Die Erfassung dieser Parameter erfolgte am Diagnostik Termin mit Hilfe von Fragebögen.

Insgesamt konnten 128 Probanden für die Studie rekrutiert werden. Aufgrund von auffälligen psychometrischen Ergebnissen im Bereich Somatisierung wurden im Nachhinein 2 Probanden aus der Gruppe MD ausgeschlossen, da eine derartige Komorbidität als Ausschluss für die Studie galt. 5 Probanden stiegen aufgrund persönlicher Gründe und 4 aufgrund einer akuten Erkrankung während des Studienverlaufs aus.

So konnten insgesamt 117 Probanden in die Berechnungen eingeschlossen werden. Davon entfielen 39 Probanden (33,3%) auf die Gruppe MD und 27 Probanden (23,1%) auf die Gruppe SFD. Die altersadjustierte Kontrollgruppe bestand aus 51 Probanden (43%).

Bei der Analyse der Geschlechterverteilung in der Gesamtpopulation zeigte sich mit 65,8% ein deutliches Überwiegen des weiblichen Geschlechtes. Jedoch zeigte sich dieses Geschlechterungleichgewicht zugunsten der Frauen auch in den anderen Probandengruppen. In der Gruppe MD waren 24 von 39 Probanden (61,54%) weiblich, in der Gruppe SFD 20 von 27 (74,1%) und in der Gruppe KG 33 von 51 Probanden (64,71%). Bei einem Vergleich der Geschlechterverteilung im Chi²-Test konnte kein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden (Chi²=1,16; p=0,56; df=2).

Alle eingeschlossenen Probanden waren zwischen 19 und 65 Jahre alt (MW:35,75 ± 13,35), wobei der Anteil der jüngeren Probandengruppe (18-33 Jahre) mit 58,1% deutlich überwog. In der Gruppe MD lag das Alter im Mittel bei 32,6 (SD=12,6), in der Gruppe SFD bei 38,8 (SD=14,3) und in der KG bei 36,5 Jahren (SD=13,2). In der ANOVA-Analyse konnte kein signifikanter Gruppenunterschied hinsichtlich der Altersverteilung eruiert werden (F=1,88; df=2; p=0,16).

Die Studienpopulation wurde zu ca. zwei Drittel (70,9%) in Marburg und zu ca. einem Drittel in München (29,1%) rekrutiert.

Die teilnehmenden Probanden waren zu 97,4% deutsche Staatsbürger, zu zwei Drittel Nichtraucher (69,8%) und großteils Abiturienten (79,8% hatten (Fach-) Abitur). Nur einer der Teilnehmer hatte keinen Schulabschluss. Die Zulosung der Interventionsreihenfolge Sport versus Ruhe und Ruhe versus Sport war in der Gesamtpopulation homogen verteilt (50,42% und 49,6%). Nachfolgend werden die soziodemographischen Merkmale der einzelnen Gruppen in Tabelle 1 noch detaillierter beschrieben.

Tabelle 1: Soziodemographische Beschreibung der Gruppen und Homogenitätsvergleich

	MD (n=39)	SFD (n=27)	KG (n=51)	Gruppenvergleich
Alter (MW±SD)	32,64±12,58	38,81±14,29	36,51±13,18	F=1,88; df=2; p=0,16
Altersgruppe 1 (18-33 Jahre)	69,20%	51,90%	51,00%	Chi²=7,96; df=4; p=0,09
Altersgruppe 2 (34-49 Jahre)	18,00%	14,80%	29,40%	
Altersgruppe 3 (50-65 Jahre)	12,80%	33,30%	19,60%	
Frauenanteil	61,53%	74,10%	64,70%	Chi²=1,16; df=2; p=0,56
(Fach-)Abitur	78,94%	72,00%	84,31%	Chi²=5,59; df=6; p=0,47
Berufstätigkeit	82,05%	77,80%	82,40%	Chi²=0,50; df=2; p=0,78
Raucher	39,47%	14,81%	31,37%	Chi²=4,62; df=2; p=0,09
regelmäßiger Sport	40,54%	63%	76,50%	Chi²=11,74; df=2; p=0,003*
Psychopharmaka	23,08%	19,04%	0%	Chi²=11,33; df=2; p=0,003*
Antiallergikum	5,12%	4,76%	4,44%	Chi²=6,70; df=6; p=0,35
Schmerzmittel	7,69%	14,28%	4,44%	Chi²=1,97; df=2; p=0,38
Schilddrüsenhormon	12,82%	14,28%	6,70%	Chi²=3,17; df=4; p=0,53
Kontrazeptiva	17,94%	19,04%	24,40%	Chi²=0,59; df=2; p=0,75
Partnerschaft	40,00%	50,00%	71,87%	Chi²=6,54; df=2; p=0,038*
BMI (kg/m²)	24,72±4,83	24,11±4,80	24,05±5,47	F=0,19; df=2; p=0,82
Ernährung in Kalorien	1952±558	1973±630	1882±478	F=0,26; df=2; p=0,77
Ernährung: Eiweißanteil	69,55±21,57	72,72±19,23	70,40	F=0,19; df=2; p=0,83

n= Probandenanzahl in der jeweiligen Gruppe

Gruppenvergleich: Chi²-Test nach Pearson zur Überprüfung der Gruppenhomogenität bzw. ANOVA

df= Freiheitsgrad; p= Signifikanz

*keine Gruppenhomogenität

Bezüglich Alter, Altersgruppen, Geschlecht, Schulabschluss, Berufstätigkeit (schließt auch Hausfrauen und Personen in Ausbildung ein), Raucherstatus, außerpsychiatrische Pharmaka, BMI und Ernährung besteht kein signifikanter Gruppenunterschied.

Erwartungsgemäß besteht ein signifikanter Gruppenunterschied bei der Psychopharmakaeinnahme (Chi²=11,33; df=2; p=0,003), zwischen den drei Gruppen. Beim Vergleich der Patientengruppen, zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Medikation mit Psychopharmaka (23,08% in der Gruppe MD und 19,04% in der Gruppe SFD).

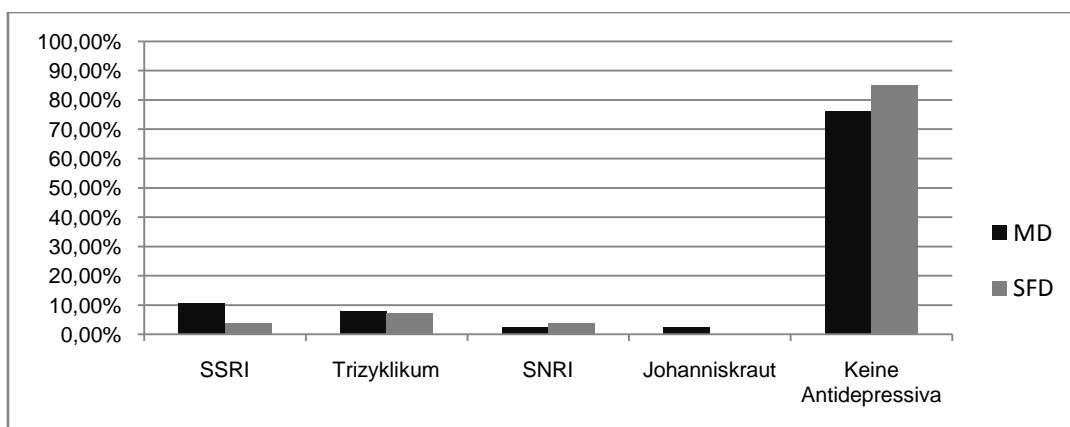
Weiterhin konnte festgestellt werden, dass zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied in Bezug auf eine regelmäßige sportliche Aktivität vorlag (Chi²=11,74; df=2; p=0,003). So gaben nur 40,5% der Probanden in der Gruppe MD an, im Monat vor der Studie, sportliche aktiv gewesen zu sein, wohingegen in der Gruppe SFD 63% sportlich aktiv waren. Der höchste Anteil, 76,5% an sportlich aktiven Probanden, war in der Gruppe KG. Auch im Bereich Partnerschaft konnte ein deutlicher Gruppenunterschied festgestellt werden (Chi²=6,54; df=2; p=0,038).

Nur 50% der Probanden der Gruppe SFD befanden sich bei Studieneintritt in einer festen Partnerschaft. In der Gruppe MD waren es 40%, wohingegen in der gesunden KG 71,87% eine feste Partnerschaft hatten.

4.1.1 Medikamenteneinnahme der Patientengruppen

Insgesamt haben 23,1% der Probanden der Gruppe MD Antidepressiva eingenommen. Den größten Anteil mit 10,5 % machten dabei Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren aus. In der Gruppe SFD haben 85,2% der Probanden keine Medikamente eingenommen. 14,8% haben Antidepressiva eingenommen, 3,7% Lithium und 3,7% ein Antikonvulsivum. Im folgenden Diagramm (Diagramm 4) ist eine detaillierte Abbildung der Antidepressiva in den Patientengruppen dargestellt.

Diagramm 4: Anteil an Antidepressiva in den Patientengruppen



4.1.2 Komorbiditäten der Patientengruppen

Tabelle 2: Komorbiditäten in der Studienpopulation

Komorbiditäten	MD	SFD	KG
Substanzmissbrauch	2,60%	0%	0%
Panikstörung	15,40%	14,80%	0%
Soziale Phobie	17,90%	14,80%	0%
Spezifische Phobie	5,10%	7,40%	0%
Zwangsstörung	2,60%	11,10%	0%
Posttraumatische Belastungsstörung	12,80%	0,00%	0%
Generalisierte Angst	5,10%	7,40%	0%
Schmerzstörung	2,60%	0,00%	0%
Unspezifische Somatoforme Störung	7,90%	85,20%	0%

Körperdysmorphie	2,60%	0,00%	0%
Essstörung	5,10%	7,40%	0%
Dysthymie	7,70%	18,50%	0%
Somatisierungsstörung	0,00%	14,80%	0%
Hypochondrie	0,00%	11,1	0%

Im Diagnostikgespräch zu Beginn der Studie (SKID-I; DSM-IV) wurden neben den jeweiligen Einschlusskriterien auch alle bestehenden Komorbiditäten erfasst. Weiterhin erfolgte mittels des SKID-II Fragebogens ein Screening auf Persönlichkeitsstörungen. In Tabelle 2 sind die erhobenen Komorbiditäten in den einzelnen Probandengruppen detailliert aufgelistet. Die Einschlussdiagnose der Gruppe SFD untergliedert sich in Unspezifische somatoforme Störung (85,2%) und Somatisierungsstörung (14,8%).

Die häufigste Komorbidität in der Gruppe MD war mit 18,4% die soziale Phobie. Des Weiteren traten gehäuft Panikstörung (15,8%) und Posttraumatische Belastungsstörung (13,2%) auf. In der Gruppe SFD trat am häufigsten eine Dysthymie (18,5%) auf. Weiterhin bestanden in dieser Gruppe Komorbiditäten mit Panikstörungen (14,8%), Sozialer Phobie (14,8%) und Zwangsstörungen (11,1%) auf.

4.1.3 Körperliches Aktivitätsniveau der Probanden

Mittels Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität wurde die Summe der gesundheitsrelevanten körperlichen Aktivitäten pro Woche in verschiedenen Bereichen, wie Sport, Fortbewegung, Hausarbeit, Beruf und Freizeit erfasst. Ziel war es das Basisaktivitätsniveau in den einzelnen Gruppen zu vergleichen.

Der Gruppenvergleich im Hinblick auf die Gesamtbeurteilung des FFKA (ausreichend aktiv; Mindestanforderungen erfüllt; zu wenig aktiv) zeigte keinen signifikanten Gruppenunterschied ($\chi^2=8,67$; $df=4$; $p=0,07$). Im Einzelnen zeigte sich jedoch in der Gruppe MD ein Anteil von 35,9% der viel zu wenig aktiv war und ein Anteil von 30,8% der ausreichend aktiv. In der Gruppe SFD waren 40,7% ausreichend körperlich aktiv. Nur 14,8% aus dieser Gruppe waren viel zu wenig aktiv. In der Kontrollgruppe war mit 53,1% der größte Anteil der Probanden ausreichend körperlich aktiv. Jedoch war auch in dieser Gruppe ein Anteil von 26,5% zu wenig aktiv.

In der isolierten Beobachtung des Parameters sportliche Aktivität im letzten Monat zeigte sich, dass die Probanden der Gruppe MD mit 40,5% im Monat vor der Studie am wenigsten Sport trieben.

Im Vergleich dazu zeigte sich bei der Gruppe SFD mit 63% ein deutlich höherer Anteil an Patienten, die im letzten Monat Sport betrieben hatte. Den höchsten Anteil an sportlich aktiven Probanden wies die Kontrollgruppe mit 76,5% auf.

Beim Vergleich der Gruppenhomogenität mit dem Chi²-Test zeigte sich im Bereich sportlicher Aktivität im Qui-Quadrat Test nach Pearson ein signifikanter Gruppenunterschied (Chi²=11,74; df=2; p=0,003).

4.2 Psychometrische Ergebnisse

4.2.1 Psychometrikerggebnisse im Gruppenvergleich

Zur Erfassung der klinischen Symptomatik im Verlauf der 12 Wochen wurden verschiedene psychometrische Selbstbeurteilungsinstrumente verwendet.

Am Diagnostik Termin wurde mittels F-Sozu die subjektiv wahrgenommene soziale Unterstützung erfasst. An den sechs Messzeitpunkten wurde jeweils mittels BDI die Depressivität erfasst, mittels SOMS-7 die Belastung durch somatoforme Symptome und mithilfe des SCL-90 die globale psychische Symptombelastung. Am ersten und letzten Messzeitpunkt wurde mit dem TICS-K das chronische Stressniveau erfasst. Am letzten Messzeitpunkt wurde mithilfe von SOMS-2 die Beeinträchtigung durch somatoforme Symptome in den letzten zwei Jahren erhoben.

4.2.1.1 F-Sozu

Ziel des Selbstbeurteilungsinstrumentes F-Sozu ist die Operationalisierung subjektiv wahrgenommener sozialer Unterstützung.

In der deskriptiven Statistik zeigte sich in der Gruppe MD ein Mittelwert von 56,75 (SD:12,95) und in der Gruppe SFD ein Mittelwert von 59,5 (SD:9,3) Punkte. Zwischen den Patientengruppen konnte im T-Test für unabhängige Stichproben kein Gruppenunterschied festgestellt werden (T=0,69; p=0,49).

Die höchsten Werte an sozialer Unterstützung zeigten sich mit 65,2 (SD:8,0) in der gesunden KG. Der maximale Wert für soziale Unterstützung liegt in diesem Fragebogen bei 88 (22 Fragen mit je 4 Punkten). Im Kruskal Wallis Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen im Bereich subjektiv empfundener sozialer Unterstützung (Chi=13,8; df=2: p=0,001). Bei detaillierter Analyse mittels Chi²- Test zeigten sich deutliche Gruppenunterschiede in Bereichen emotionaler Unterstützung und sozialer Integration. Im Bereich praktischer Unterstützung zeigten sich nur geringfügige Gruppenunterschiede.

4.2.1.2 BDI

Der Gruppenvergleich bezüglich Depressivität erfolgte trotz Normalverteilung in den Patientengruppen nicht parametrisch, da in der Kontrollgruppe keine parametrische Verteilung vorlag.

Zu allen 6 MZP zeigte sich im 3-Gruppenvergleich (Kruskal Wallis Test), und im paarweisen Gruppenvergleich (Mann-Whitney-U-Test) ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,000$) zwischen den Gruppen. Auch beim Vergleich der Patientengruppen zeigte sich im T-Test für unabhängige Stichproben am 1. Meszeitpunkt ($T=3,41$; $p=0,001$) und vor der Intervention Sport ($T=2,77$; $p=0,007$) sowie nach der Intervention Ruhe ($T=3,22$; $p=0,002$) ein hochsignifikanter Gruppenunterschied. Signifikante Gruppenunterschiede bestanden am MZP vor der Intervention Ruhe ($T=2,36$; $p=0,021$). Die Messungen nach Sport ($T=1,81$; $p=0,08$) und der letzte MZP ($T=1,93$; $p=0,06$) zeigten nur tendenziell signifikante Unterschiede. Diesbezüglich ist jedoch zu berücksichtigen, dass sich die BDI Summe während des Studienverlaufs in allen Gruppen verringerte.

Weiterhin fiel auf, dass Frauen durchwegs höhere Summen als Männer erreichten. Jedoch zeigte sich auch bei der Analyse der Subgruppe Männer im 3-Gruppenvergleich zu allen MZP ein hochsignifikanter Gruppenunterschied in Bezug auf Depressivität. Der Vergleich der Depressivität in den beiden Patientengruppen in der Subgruppe Männer zeigte annähernd dasselbe Ergebnis wie in der Gesamtpopulation.

In Diagramm 5 ist das Ergebnis der BDI Auswertung am ersten Messzeitpunkt graphisch und nach Geschlechtern getrennt dargestellt.

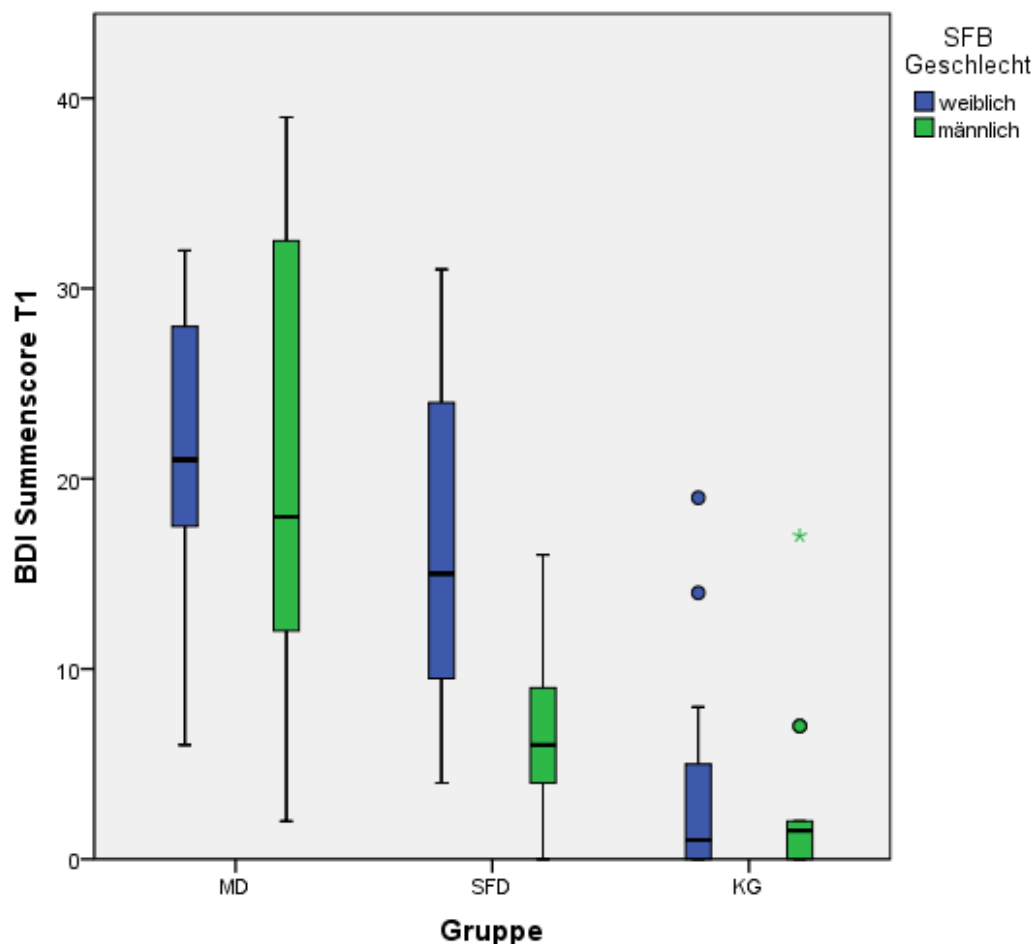


Diagramm 5: BDI-Summe am 1. Messzeitpunkt - Geschlechtergetrennt

Der BDI wurde während des 12-wöchigen Studienverlaufs insgesamt sechsmal erhoben. Der Mittelwert des BDI zum MZP 1 betrug bei der Gruppe MD 21,6 (SD: 9,5) was einer mäßig bis schweren Depression entspricht. Nach der Intervention Sport konnte man einen Abfall des Summenscores um 4 Punkte auf im Mittel 14 Punkte (SD:10,0) feststellen. Jedoch konnte man durch die Intervention Ruhe bei der Gruppe MD keinen gegenteiligen Effekt erzielen. Es zeigte sich im Mittel ein Summenscore von 16 (SD:10). Beim T-Test für verbundene Stichproben zeigte sich in der Gruppe MD ein signifikanter Unterschied zwischen dem BDI Summenscore vor versus nach Sport ($T=2,38$; $df=36$; $p=0,023$). Die Intervention Ruhe zeigte keine signifikanten Veränderungen ($T=-1,08$; $df=33$; $p=0,29$).

Im Vergleich dazu betrug der Mittelwert in der Gruppe SFD am MZP1 13,8 (SD:8,6). Dieser Wert entspricht einer geringgradigen depressiven Verstimmung. Auch in dieser Gruppe konnte die Intervention Sport eine signifikante Abnahme in der Depressivität ($T=2,91$; $df=24$; $p=0,008$) auf eine Summe von 10,3 (SD:6,5) bewirken. Interessanterweise zeigte jedoch auch die Intervention Ruhe bei SFD eine Abnahme der Depressivität auf einen Score von 9,8 (SD:6,4), jedoch ohne signifikante Veränderung ($T=1,59$; $df=24$; $p=0,12$).

Nicht nur in den beiden Patientengruppen, sondern auch in der gesunden Kontrollgruppe zeigte sich eine Besserung der Stimmung. Am ersten Messzeitpunkt wies die KG einen Summenmittelwert von 3 (SD:4,3) auf, welcher sich nach der Intervention Sport auf 1,6 (SD:3,3) reduzierte. Nach der Intervention Ruhe stieg der Summenscore wieder auf 2 (SD:3,6) an. In der gesunden KG zeigte sich durch die Intervention Sport jedoch keine signifikante Stimmungsverbesserung ($Z=-1,43$; $p=0,15$), allerdings zeigte die Intervention Ruhe eine signifikante Verschlechterung im Wilcoxon Test für verbundene Stichproben ($Z=-2,43$; $p=0,015$).

In Tabelle 3 sind die jeweiligen Mittelwerte mit der zugehörigen Standardabweichung detailliert aufgeführt.

Tabelle 3: BDI im 12-wöchigen Studienverlauf

BDI	MZP 1	MZP vs	MZP ns	MZP vr	MZP nr	MZP 6
MD (n=35-38)	21,63 (SD:9,52)	18,03 (SD:10,29)	14,05 (SD: 9,98)	16,14 (SD:10,01)	16,77 (SD:10,43)	15,24 (SD:9,73)
SFD (n=25-27)	13,78 (SD:8,57)	11,59 (SD:7,41)	10,28 (SD: 6,55)	10,96 (SD:7,22)	9,76 (SD:6,39)	10,77 (SD:8,05)
KG (n=45-51)	3,06 (SD:4,25)	1,85 (SD:3,18)	1,61 (SD: 3,25)	1,35 (SD: 2,91)	2,0 (SD:3,59)	1,8 (SD:3,78)
MD vs. SFD	T=3,41; p=0,001	T=2,77; p=0,007	T=1,81; p=0,08	T=2,36; p=0.02	T=3,22; p=0,002	T=1,93; p=0,06

Auffällig war weiterhin, dass die Depressivität, gemessen mittels BDI bei den Patientengruppen im Verlauf der Studie kontinuierlich abnahm. Auch in der gesunden Kontrollgruppe zeigte sich der Trend zu niedrigeren Werten am Studienende (1,80 versus 3,06).

Zur Analyse der Konstanz des BDI innerhalb des 12-wöchigen Studienverlaufs erfolgte eine graphische Darstellung mittels Boxplot (siehe Diagramm 6). Aufgrund der starken Schwankungen wurde eine Friedmann Analyse durchgeführt. Hierbei zeigten sich in den einzelnen Gruppen signifikante Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten ohne Intervention ($p=0,00$).

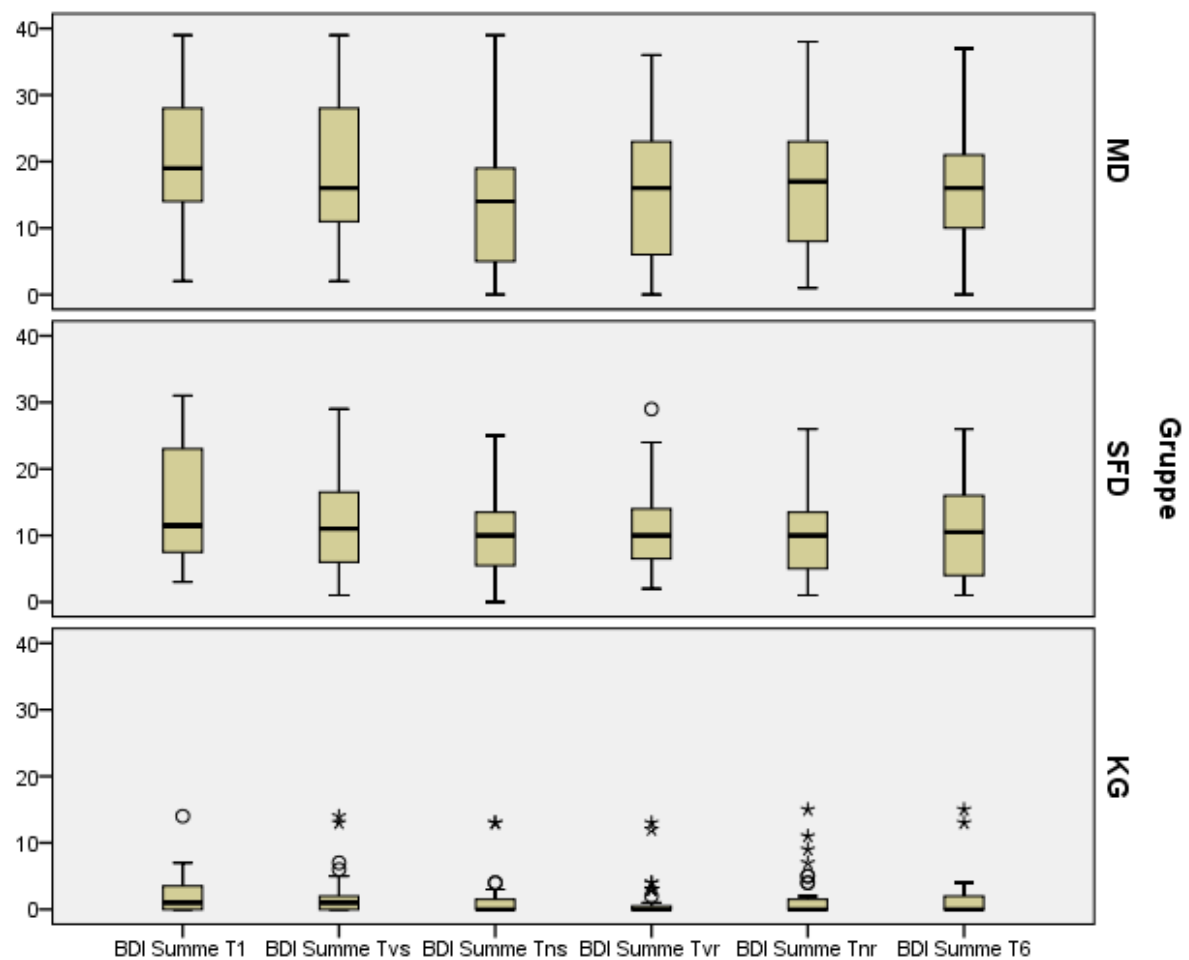


Diagramm 6: BDI-Summe im 12-wöchigen Studienverlauf (inklusive Interventionen)

4.2.1.3 SOMS-7

Mithilfe des SOMS-7 erfolgte eine Analyse der Gruppen in Bezug auf körperliche Symptome. Da von den insgesamt 53 Fragen, 5 Fragen frauenspezifisch waren, und nur eine Frage männerspezifisch war, erfolgte eine geschlechtergetrennte Auswertung. Zur besseren Übersichtlichkeit sind dennoch die Gesamtwerte der einzelnen Gruppen aufgelistet. Hierbei zeigten sich deutlich erhöhte Werte in der Gruppe SFD gegenüber MD und KG. In Tabelle 4 sind die SOMS-7 Werte innerhalb des 12-wöchigen Studienverlaufs geschlechtergetrennt aufgelistet.

Tabelle 4: Gesamtsummenscore des SOMS-7 zu allen Messzeitpunkten

SOMS-7		MZP1	MZP vs	MZP ns	MZP vr	MZP nr	MZP 6
MD	Gesamt (n=30-37)	19,36±15,00	21,46±18,32	18,43±16,84	16,20±13,00	17,16±16,22	18,69±18,91
	Frauen (n=17-23)	20,86 ±14,88	22,55 ± 17,97	17,70 ±14,50	17,61 ±12,07	19,05 ±16,83	18,61 ±12,37
	Männer (n=12-15)	16,75±15,49	19,62±19,50	19,40±20,04	14,08±14,54	14,00±15,35	18,57±27,04
KG	Gesamt (n=43-45)	5,86±5,63	4,38±6,04	3,59±5,82	4,40±5,63	3,80±5,55	4,40±8,74

	Männer (n=13-16)	5,38±5,75	3,60±4,78	3,07±3,83	3,29±3,25	2,60±3,68	4,93±13,05
	Frauen (n=29-31)	6,09±5,65	4,77±6,62	3,70±6,54	4,90±6,42	4,41±6,27	4,14±5,95
SFD	Gesamt (n=19-26)	29,31±17,45	24,76±17,69	18,17±15,74	28,46±15,87	23,90±15,57	22,16±14,68
	Frauen (n=14-19)	34,37 ±17,23	29,83 ±18,31	19,56 ±17,06	31,47 ±15,93	28,29 ±15,78	24,32±15,54
	Männer (n=5-7)	15,57±8,77	11,71±5,15	13,20±9,20	17,00±9,95	11,6±5,08	15,33±9,52
MD vs. SFD	Gesamt	T=-2,35; p=0,02	T=-0,70; p=0,49	T=0,06; p=0,95	T=-3,12; p=0,003	T=-1,46; p=0,15	T=-0,79; p=0,43

vs : Messung vor Sportintervention

ns: Messung nach Sportintervention

vr: Messung vor Schonungsintervention

nr: Messung nach Schonungsintervention

n= Probandenzahl für Berechnung

MW (Mittelwert) ± SD (Standardabweichung)

Im Diagramm 5 sind die einzelnen Summenwerte zur Veranschaulichung der Messwertverteilung graphisch aufgeführt. Weiterhin zeigt die Aufgliederung in männlich und weiblich, dass beim SOMS-7 trotz Berücksichtigung der fünf frauenspezifischen Fragen, vor allem in der Gruppe SFD, Frauen höhere Werte aufweisen als Männer.

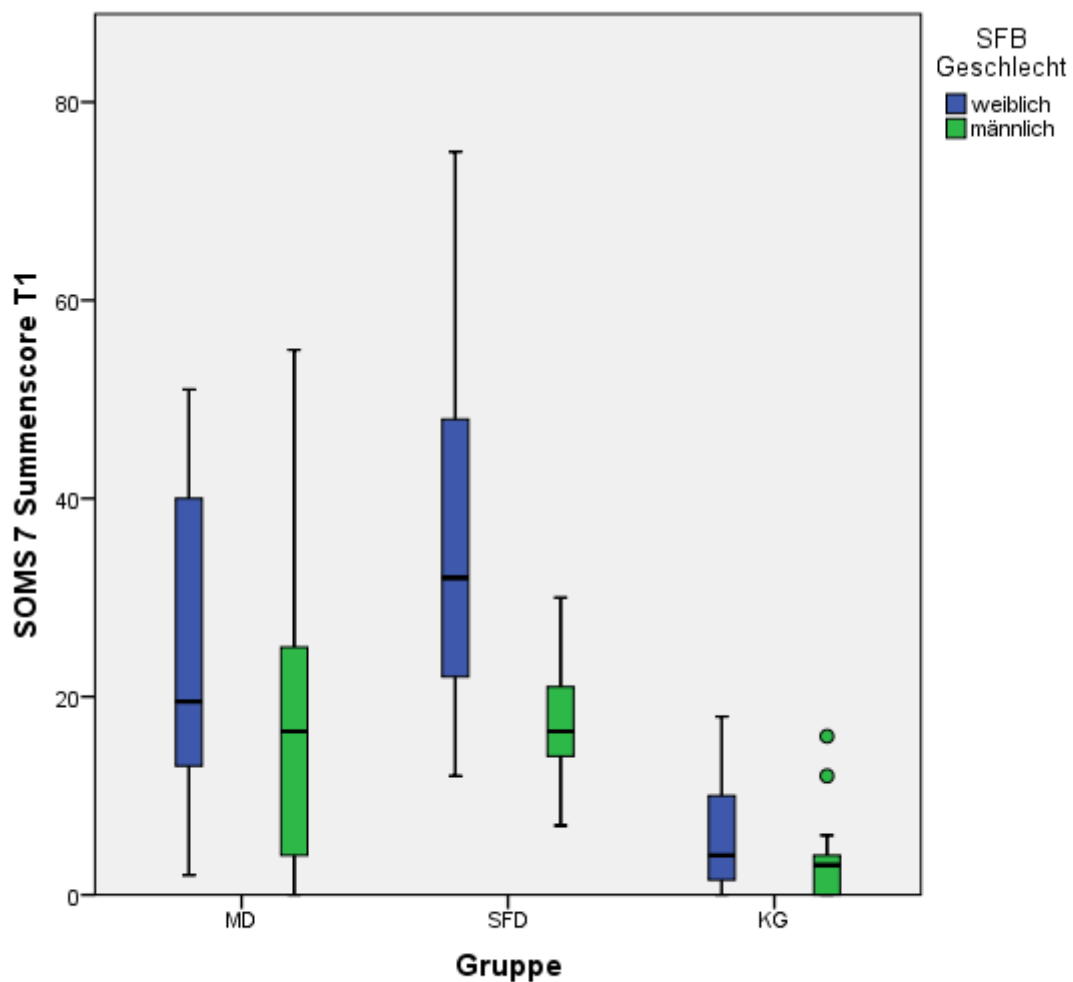


Diagramm 5: SOMS-7 am 1. Messzeitpunkt - Geschlechtergetrennt

Der Gruppenvergleich erfolgte trotz Normalverteilung in den Patientengruppen nicht parametrisch, da in der Kontrollgruppe keine parametrische Verteilung vorlag. Zu allen 6 MZP zeigte sich im 3-Gruppenvergleich mittels Kruskal Wallis Test und im paarweisen Gruppenvergleich von MD und SFD mit KG ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,000$) in Bezug auf körperliche Symptome. Auch beim paarweisen Gruppenvergleich der Patientengruppen mit der Kontrollgruppe zeigten sich bei allen MZP hochsignifikante Gruppenunterschiede.

Beim Vergleich der Patientengruppen, MD und SFD in Bezug auf SOMS-7 zeigten sich am 1. MZP ($T = -2,35$; $p = 0,02$) und vor der Intervention Ruhe ($T = -3,12$; $p = 0,003$) signifikante Gruppenunterschiede. An den übrigen MZP konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede festgestellt werden.

Wie erwartet konnte in der Gruppe SFD eine deutliche Verbesserung des SOMS-7 Summenwertes nach der Intervention Sport erreicht werden. Besonders deutlich war hierbei die Abnahme des Summenscores um 10 Punkte in der Subgruppe Frauen. Bei der Subgruppe Männer konnte dieser Effekt nicht bestätigt werden, wobei dies aufgrund der geringen Gruppengröße nur bedingt aussagekräftig ist.

Der positive Effekt durch die Intervention Sport zeigte sich auch in der Gruppe MD und KG. Der T-Test für verbundene Stichproben zeigte in der Gruppe SFD beim Vergleich der Summe vor und nach Sport ein hochsignifikantes Ergebnis ($p = 0,006$; $df = 19$; $T = 3,078$), jedoch konnte kein signifikanter Unterschied vor und nach der Intervention Ruhe festgestellt werden ($p = 0,18$; $df = 18$; $T = 1,41$). In der geschlechtergetrennten Auswertung konnte der hochsignifikanter Effekt von Sport in der Gruppe SFD bei der Subgruppe Frauen bestätigt werden ($T = -4,022$; $df = 15$; $p = 0,001$). In der extrem kleinen Subgruppe Männer konnte kein signifikanter Sporteffekt nachgewiesen werden ($T = 0,29$; $df = 4$; $p = 0,78$). Der Verlauf des SOMS-7 innerhalb des 12-wöchigen Studienverlaufs ist im Diagramm 6 dargestellt.

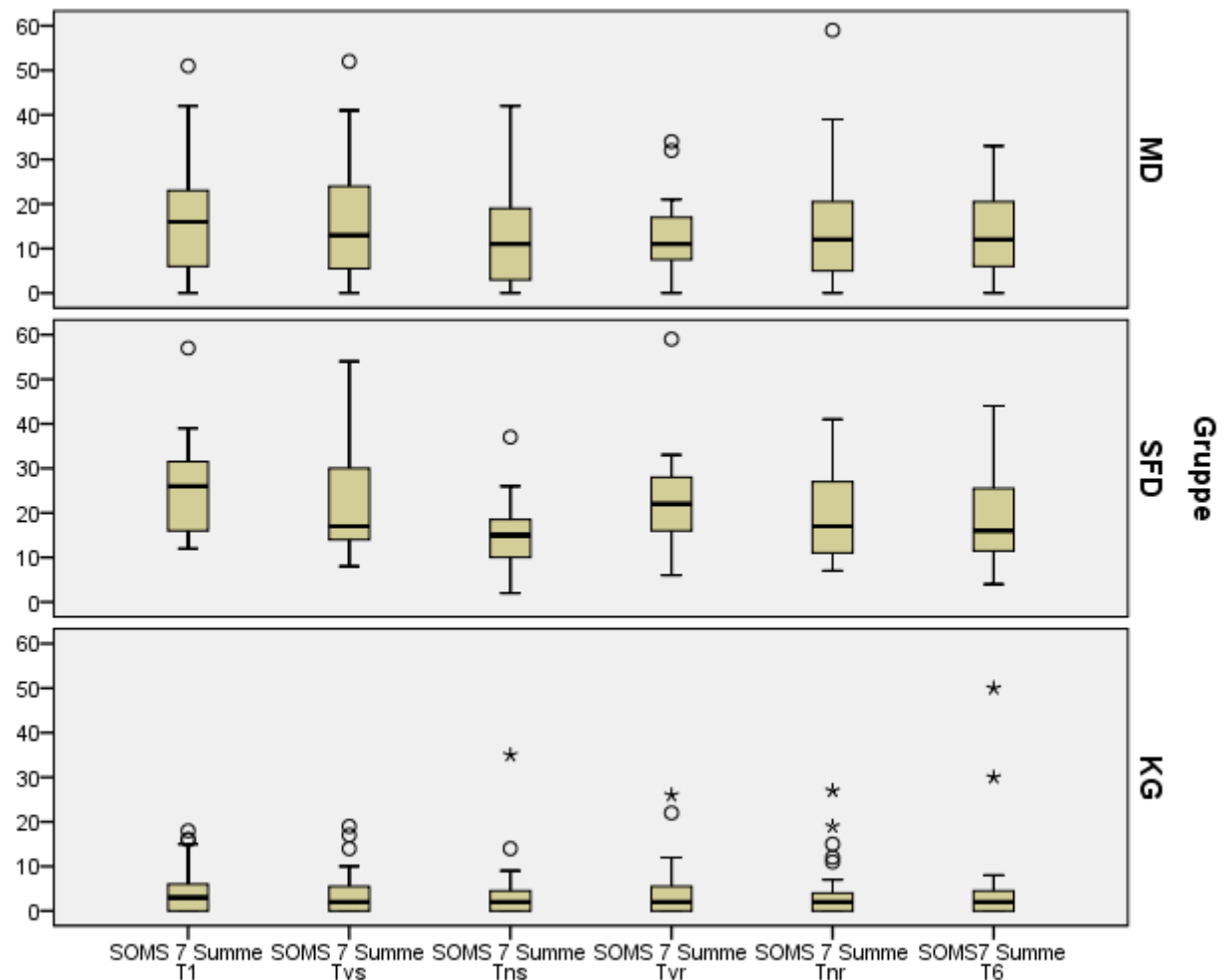


Diagramm 6: SOMS-7 Summe im 12-wöchigen Studienverlauf (inklusive Interventionen)

Beim T-Test für verbundene Stichproben zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Gruppe MD zwischen den Werten vor und nach Sport ($p=0,062$; $df=29$; $T=1,94$), sowie vor und nach Ruhe ($p=0,23$; $df=24$; $T=-1,23$). Dieser fehlende Unterschied konnte auch in der geschlechtergetrennten Analyse bestätigt werden (Sport: $T=1,68$; $df=16$; $p=0,11$; Ruhe: $T=-1,56$, $df=13$; $p=0,14$ für Frauen). In der gesunden Kontrollgruppe konnte im Wilcoxon Test für verbundene Stichproben kein signifikanter Unterschied durch die Intervention Ruhe und Sport festgestellt werden. Im Friedman Test zeigten sich in der Gruppe MD und KG keine signifikanten Schwankungen zwischen den MZP. Jedoch zeigten sich in der Gruppe SFD signifikante Schwankungen zwischen den MZP ($\chi^2=18,35$; $p=0,003$). An den Messzeitpunkten ohne Intervention sind deutliche Schwankungen, vor allem in der Gruppe SFD sichtbar.

4.2.1.4 SOMS-2

Der SOMS-2 quantifiziert mittels dichotomem Antwortniveau das Vorliegen körperlicher Symptome innerhalb der letzten 2 Jahre.

Die höchsten Werte im SOMS-2 erreichte die Gruppe SFD ($15,63 \pm 1,64$). Die niedrigsten Werte hatte die Gruppe KG ($3,73 \pm 0,86$), die Gruppe MD lag dazwischen ($13,63 \pm 1,3$). Für den 3-Gruppenvergleich wurde aufgrund nicht parametrischer Verteilung in der KG der nicht parametrische Kruskal Wallis Test verwendet. Hierbei zeigte sich ein hochsignifikanter Gruppenunterschied ($p=0,000$). Auch beim Mann Whitney Test zwischen MD und KG, sowie SFD und KG zeigten sich hochsignifikante Unterschiede. Jedoch konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen festgestellt werden. Bei den Frauen zeigten sich im Vergleich zu den Männern durchwegs höhere Werte. Am eindrucklichsten war dieser Unterschied in der Gruppe SFD. Frauen wiesen einen durchschnittlichen Wert von 17 (SD:8), Männer von 11 (SD:7) auf.

4.2.1.5 TICS-K

Das Trier Inventar zur Beurteilung von chronischem Stress während des 12-wöchigen Studienverlaufs zeigte im Chi²-Test nach Pearson einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen MD, SFD und KG ($\text{Chi}^2=103,48$; $\text{df}=72$; $p=0,009$).

Die höchsten Werte in Bezug auf chronischen Stress zeigten sich in der Gruppe MD (MW:26,4; SD:7,8). Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (MW:9,53; SD:6,48) zeigten sich auch in der Gruppe SFD deutlich erhöhte Werte im Bereich chronischer Stress (MW:21,7; SD:9,6). Auch beim Vergleich der beiden Patientengruppen mit dem T-Test für unabhängige Stichproben zeigte sich ein signifikant erhöhter Stresswert bei MD im Vergleich zu SFD ($T=2,14$; $p=0,036$).

Neben dem Messzeitpunkt 6 wurde der TICS-K, auch am 1. Messzeitpunkt erhoben, um das Stressniveau in den 3 Monaten vor Studienbeginn zu erfassen. Hierbei zeigten sich kaum Differenzen (MD: $27,05 \pm 7,48$; SFD: $22,59 \pm 10,17$; KG: $11,55 \pm 7,83$). In Diagramm 7 ist die Verteilung der TICS-K Summenwerte in den einzelnen Gruppen geschlechtergetrennt graphisch dargestellt.

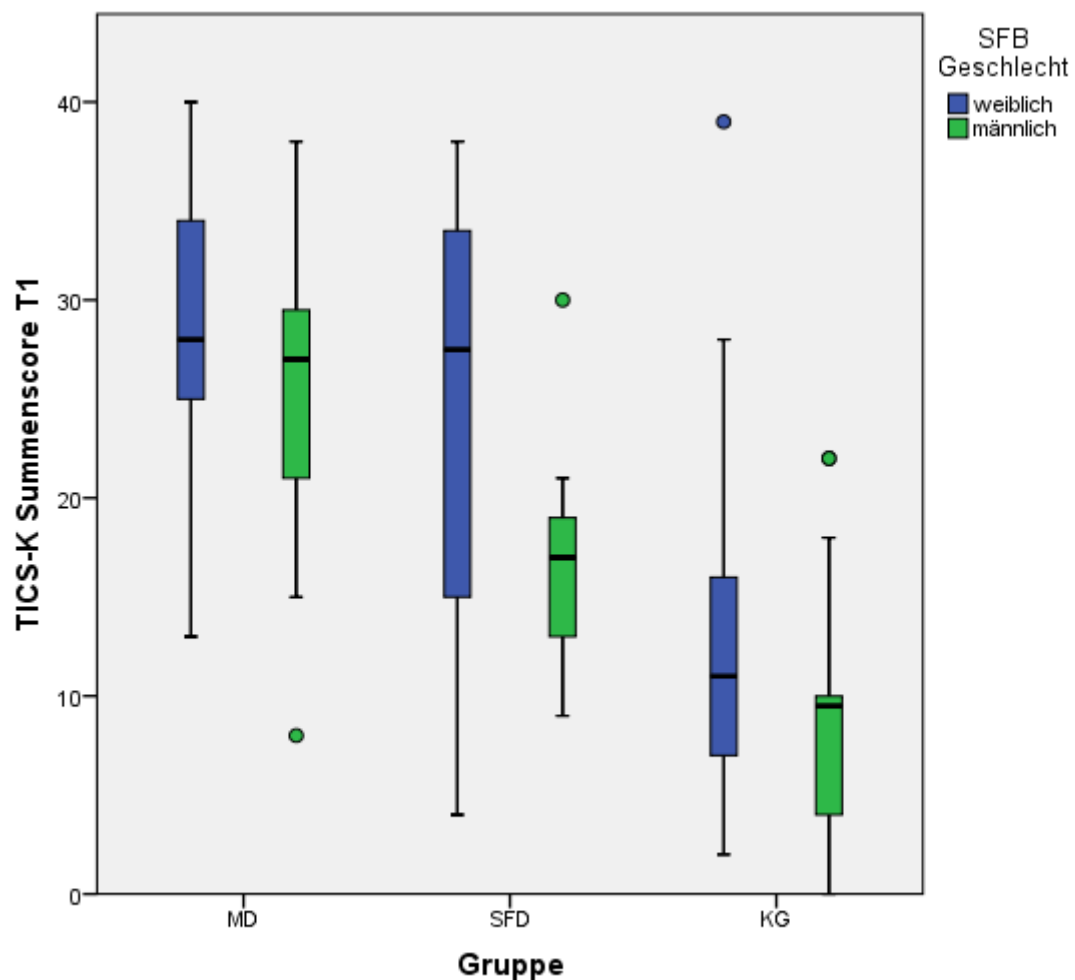


Diagramm 7: TICS-K-Summenscore am 1. Messzeitpunkt – Geschlechtergetrennt

4.2.1.6 SCL-90

Der SCL-90 wurde zu jedem Messzeitpunkt innerhalb des 12-wöchigen Studienverlaufes, als Maß der globalen psychischen Symptombelastung erhoben. In Tabelle 5 ist die mittlere Summe, GS (Global Score inklusive Standardabweichung) in den einzelnen Gruppen zu allen Messzeitpunkten aufgeführt. Der Global Severity Index errechnet sich aus dem GS durch 90 (Anzahl der Fragen).

Tabelle 5: SCL-90 Summenscore (GS und (SD)) im 12- wöchigen Studienverlauf

SCL-90	MZP 1	MZP vs	MZP ns	MZP vr	MZP nr	MZP 6
MD (n=35-38)	90,57 (45,06)	71,96 (46,54)	62,07 (44,35)	75,36 (48,83)	66,78 (42,62)	61,95 (40,67)
SFD (n=25-27)	70,13 (47,13)	56,96 (40,43)	47,20 (39,58)	49,75 (35,45)	45,48 (31,89)	42,81 (35,72)

KG (n=45-51)	11,49 (15,29)	9,45 (14,14)	8,38 (13,42)	8,65 (10,55)	9,73 (14,21)	8,80 (12,95)
MD vs. SFD	T=1,52; p=0,14	T=1,25; p=0,22	T=1,20; p=0,24	T=2,00; p=0,05	T=1,92; p=0,06	T=1,94; p=0,06

Der SCL-90 zeigt in der Gruppe MD zu allen MZP die höchsten Werte. In der Gruppe SFD liegt eine etwas geringere psychische und körperliche Symptombelastung vor. Die graphische Darstellung der Messwertverteilung in den einzelnen Gruppen zu Messzeitpunkt 1 ist in Diagramm 8 dargestellt.

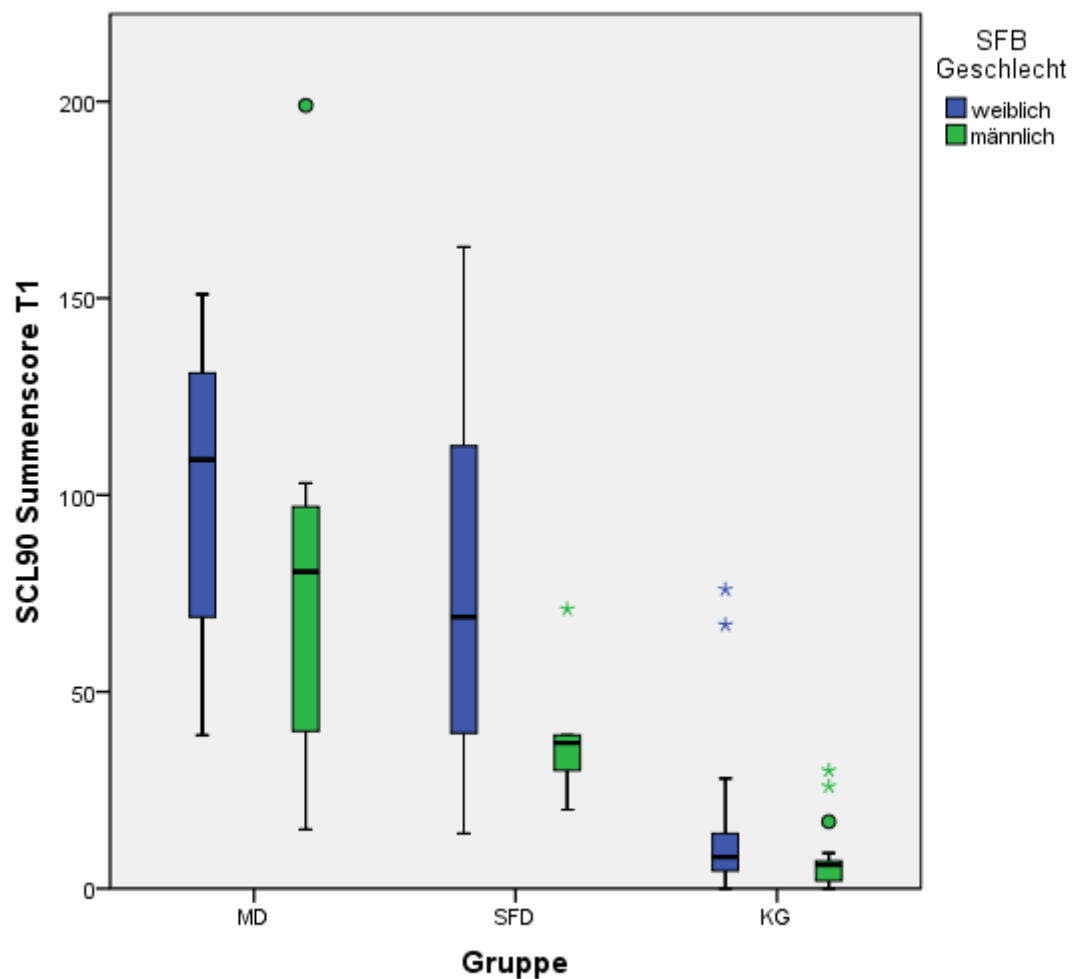


Diagramm 8: SCL-90 Summenscore am Messzeitpunkt 1 - Geschlechtergetrennt

Der Gruppenvergleich erfolgte trotz Normalverteilung in den Patientengruppen nicht parametrisch, da in der Kontrollgruppe keine parametrische Verteilung vorlag. Zu allen 6 MZP zeigte sich im 3-Gruppenvergleich mittels Kruskal Wallis Test, und im paarweisen Gruppenvergleich von MD und SFD, mit KG ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,000$) zwischen den Gruppen, in Bezug auf die globale psychische Symptombelastung.

Ein Vergleich des SCL-90 Summenscores von MD und SFD mittels T-Test für unabhängige Stichproben zeigte im Verlauf der 12 Wochen nur vor der Intervention Ruhe ($T = 2,0$; $p = 0,05$) einen signifikanten Unterschied. Am MZP nr und am letzten MZP war der Unterschied ($p = 0,06$) gerade nicht mehr signifikant.

Im T-Test für verbundene Stichproben zeigte sich in der Gruppe MD weder für Ruhe noch für Sport eine signifikante Veränderung im Bereich psychischer Symptombelastung.

In der Gruppe SFD zeigte sich durch die Intervention Sport eine signifikante Verbesserung der psychischen und körperlichen Symptombelastung ($T = -3,19$; $df = 19$; $p = 0,005$). Die Intervention Ruhe führte zu keinen signifikanten Veränderungen. In der gesunden Kontrollgruppe zeigten sich im Wilcoxon Test für verbundene Stichproben keine Veränderungen durch die Interventionen Sport und Ruhe. In Diagramm 9 sind die einzelnen Messwerte graphisch dargestellt.

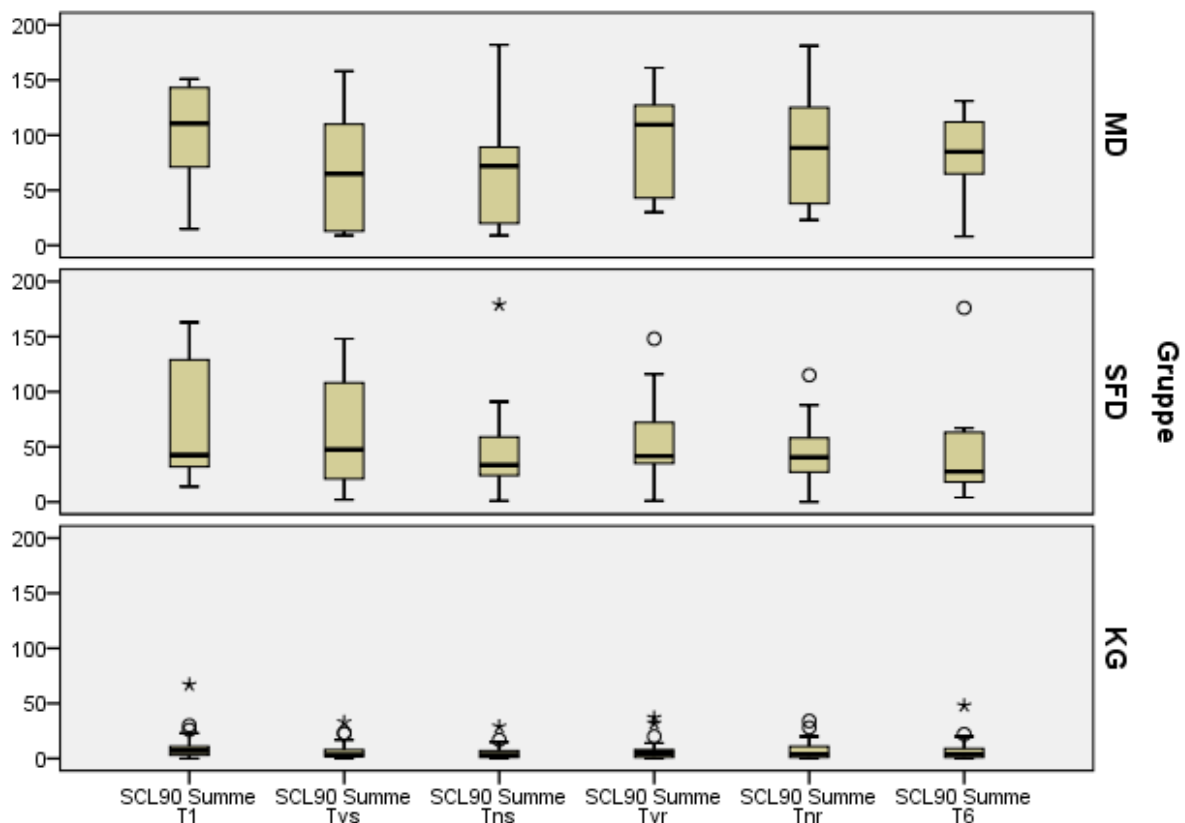


Diagramm 9: SCL-90 Summe im 12-wöchigen Studienverlauf (inklusive Interventionen)

Neben der Analyse der Summe des SCL-90, als Maß der globalen psychischen Symptombelastung, besteht die Möglichkeit, die einzelnen Subskalen, Somatisierung, Zwang, Unsicherheit im Sozialkontakt, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität, Phobische Angst, Paranoides Denken und Psychotizismus getrennt zu betrachten. Hierbei zeigten sich zwischen den Patientengruppen signifikante Unterschiede im Bereich Somatisierung, Depressivität und Zwang (Tabelle 6).

Tabelle 6: SCL-90 Subskalen

SCL-90 Subskalen	MD	SFD	KG	Gruppenunterschied MD vs. SFD
Somatisierung	6,86±6,49	10,89±6,90	2,1±1,93	Z=-2,75; p=0,006
Zwang	12,59±7,43	9,33±6,95	1,94±2,35	Z=-2,00; p=0,045
Unsicherheit im Sozialkontakt	10,05±6,43	8,56±7,74	1,73±2,68	Z=-1,40; p=0,16
Depressivität	18,43±9,37	12,15±10,20	2,28±3,87	Z=-2,73; p=0,006
Ängstlichkeit	8,11±6,44	6,33±5,51	1,35±2,56	Z=-1,09; p=0,27
Aggressivität/ Feindseligkeit	4,18±3,35	3,0±2,91	0,66±1,27	Z=-1,54; p=0,13
Phobische Angst	3,45±4,74	1,63±2,12	0,18±0,48	Z=-1,20; p=0,23
Paranoides Denken	5,42±4,38	4,63±4,92	1,14±2,38	Z=-1,16; p=0,25
Psychotizismus	5,31±4,16	4,15±3,73	0,61±1,22	Z=-1,34; p=0,18

4.2.1.7 Schlafverhalten vor MZP-1:

In der Gruppe MD gaben 32% der Probanden an tagsüber geschlafen zu haben (MW: 73,75; SD: 70,5). 60,5% der Probanden gaben an nachts, nach dem Einschlafen, wieder aufgewacht zu sein. Im Mittel lagen sie 43 min (SD:55) wach. Bei der Frage, wie viel Schlaf sie in der Regel benötigen um sich frisch und ausgeruht zu fühlen lag der Mittelwert bei 7,72h (SD 1,24).

In der Gruppe SFD gaben nur 7,4% der Probanden an tagsüber zu schlafen (MW:22,5 min, SD:10,6). 70,4% berichteten, dass sie nach dem Einschlafen wieder aufgewacht seien und im Mittel 40 min wach lagen (SD:55min). Als durchschnittliche Schlafdauer um sich fit und ausgeruht zu fühlen gaben Probanden der Gruppe SFD eine mittlere Schlafdauer von 7,75h (SD:0,88) an.

In der gesunden Kontrollgruppe gaben 17,6% an tagsüber im Mittel 29,4 min (SD: 25,4) geschlafen zu haben. 47% gaben an, nach dem Einschlafen wieder aufgewacht zu sein, jedoch waren die gesunden Probanden im Schnitt nur 22,7min (SD: 40,8) wach. Die durchschnittliche Schlafdauer um fit und ausgeruht zu sein beträgt in der gesunden Kontrollgruppe 7,65h (SD: 0,98).

Signifikante Gruppenunterschiede zeigten sich im Kruskal Wallis Test in Bezug auf die Parameter nächtliches Aufwachen ($\chi^2=6,99$; $p=0,03$) und Schlafen tagsüber ($\chi^2=7,04$; $p=0,03$). Beim Vergleich der Patientengruppen untereinander mittels Man-Whitney-Test zeigte sich nur in Bezug auf den Parameter Schlafen tagsüber ein signifikanter Gruppenunterschied, mit vermehrten Auftreten bei MD ($Z=-2,41$; $p=0,02$).

4.3 Aktometrie

Zur Objektivierung des Aktivitätsgrades während der Sportwoche, sowie der körperlichen Schonung in der Ruhewoche, trugen die Probanden während der 2 jeweils einwöchigen Interventionen ein Aktometer (Beschreibung siehe Methodenteil).

Da die Werte normalverteilt waren erfolgte der Gruppenvergleich mittels ANOVA und T-Test.

In der Gruppe MD zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied ($T=4,66$; $p=0,00$) beim Vergleich des Aktivitätsmesswertes während der Aktivphase (93,7; SD:19,64) im Vergleich zur Schonungsphase (75,67; SD:17,05).

Auch in der Gruppe SFD zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Interventionen ($T=3,45$; $p=0,002$). Weiterhin zeigten sich sowohl während der Aktivphase (103,5; SD: 23,64) als auch während der Schonungsphase (93,29; SD:25,21) höhere Werte als in der Gruppe MD.

Die Werte der KG lagen zwischen MD und SFD. Der Aktivitätswert in der Aktivphase lag bei (95,74; SD:20,09) der Wert in der Schonungsphase bei (85,83; SD:27,10). Ebenso wie in den Patientengruppen zeigte sich in der KG ein signifikanter Unterschied zwischen den Interventionen ($T=3,31$; $p=0,002$).

Beim Vergleich des Aktivitätswertes in der Sportwoche zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied. Beim Vergleich des Aktivitätswertes in der Schonungswoche zeigte sich ein signifikant erniedrigter Wert bei MD im Vergleich zu SFD ($p=0,032$). Des Weiteren bestand ein hochsignifikanter erhöhter Aktivitätsmesswert bei Frauen sowohl während der Sport- als auch während der Schonungswoche im Vergleich zu Männern.

4.4 Algometrie

Bisherige Forschungsergebnisse konnten sowohl bei Depression als auch bei somatoformer Störung veränderte Schmerzschwellen nachweisen.

Da Hinweise bestehen, dass Sport die Schmerzschwelle erhöht, wurde an Messzeitpunkten ohne Intervention, sowie nach der Sport- und nach der Schonungswoche die Schmerzschwelle bestimmt.

Aufgrund einer Normalverteilung der Werte wurden ANOVA und T-Test zur statistischen Analyse verwendet. Es wurden an vier Körperstellen, jeweils auf beiden Seiten, drei Messungen durchgeführt. Für die Berechnungen wurde hierfür der Durchschnitt verwendet. Am Messzeitpunkt 1 zeigte die Gruppe MD die niedrigste Schmerzschwelle (3,42; SD:1,50), die Gruppe KG die höchste Schmerzschwelle (4,36; SD:1,26). Die Schmerzschwelle der SFD Gruppe lag zwischen MD und KG (4,12; SD: 0,95). Beim Gruppenvergleich zeigte sich ein signifikant erniedrigter Wert der Gruppe MD verglichen mit KG ($p=0,003$). Durch die Intervention Sport konnte in keiner der Gruppen ein signifikanter Anstieg der Schmerzschwelle nachgewiesen werden, jedoch zeigte die Intervention Ruhe auch kein signifikantes Absinken der Schmerzschwelle.

An Messzeitpunkten ohne Intervention, beispielsweise 1 und 6, zeigt sich in der Gesamtgruppe, dass Männer durchschnittlich eine signifikant höhere Schmerzschwelle, also ein geringeres Schmerzempfinden, als Frauen besitzen: Messzeitpunkt 1 ($T=-2,49$; $p=0,014$) und 6 ($T=-2,68$; $p=0,008$). Detailliertere Berechnungen zu den Schmerzschwellen wurden bereits veröffentlicht (Hennings et al., 2012).

4.5 Ergebnisse der Blutparameter:

Bisherige psychobiologische Untersuchungen zu Depression und somatoformer Störung konnten unter anderem Auffälligkeiten bei monoaminergen Neurotransmittern und Zytokinen feststellen. In der hier vorliegenden Studie wurden die bestehenden biologischen Befunde durch longitudinale Messungen im Verlauf von 12 Wochen erweitert.

Der Ausgangsmetabolit der untersuchten monoaminergen Parameter ist Tryptophan, welches einerseits zu Serotonin und andererseits zu Kynurenin abgebaut wird. Der Serotoninmetabolismus wird hier anhand des Endproduktes 5-Hydroxyindolessigsäure quantifiziert. Weiterhin wurden Kynurenin sowie dessen neuroprotektives Endprodukt, Kynureninsäure und das neurotoxische Endprodukt 3-OH-Kynurenin bestimmt. Im Bereich der Zytokine wurden die in diesem Zusammenhang bisher am häufigsten untersuchten inflammatorischen Marker, IL-6 und TNF- α sowie der Interleukin-1 Rezeptorantagonist als antiinflammatorischer Marker untersucht.

4.5.1 Gruppenvergleich ohne Intervention

4.5.1.1 Stabilität der biologischen Parameter im Studienverlauf

Zum validen Gruppenvergleich zwischen MD, SFD und KG wurde ein Basiswert (Mittelwert aus MZP 1, 2, 4 und 6) für die Berechnungen verwendet.

Dies war möglich, da die einzelnen biologischen Parameter im Verlauf der untersuchten 12 Wochen stabil waren, und keinen signifikanten Schwankungen unterlagen.

Zur Analyse der Stabilität der einzelnen biologischen Parameter, im Verlauf der Messzeitpunkte ohne Intervention, wurde die Spearman Korrelationsanalyse (nichtparametrisch, da die biologischen Parameter teils nicht normalverteilt waren) verwendet. Beim Vergleich des Messzeitpunktes 1 mit dem 2., dem 3., und dem 4., jeweils in den einzelnen Gruppen, zeigte sich eine hohe Stabilität zwischen den Messzeitpunkten (signifikante und hochsignifikante Korrelationen). Das Signifikanzniveau, sowie die Korrelationskoeffizienten sind in Tabelle 7 angegeben.

Die graphische Analyse der biologischen Parameter mittels Boxplot zeigte die homogensten Werte bei SFD mit den wenigsten Ausreißern im Vergleich zu MD und KG. Weiterhin konnte eine Konstanz der untersuchten Parameter auch in der Subgruppe Frauen und Probanden ohne Psychopharmakaeinnahme bestätigt werden.

Tabelle 7: Spearman Korrelation der biologischen Parameter an den einzelnen MZP

	MD			SFD			KG		
	t1-t2	t1-t3	t1-t4	t1-t2	t1-t3	t1-t4	t1-t2	t1-t3	t1-t4
Tryptophan	0.41 **	0.65 **	0.57 **	0.70 **	0.54 **	0.42 *	0.81 **	0.71 **	0.70 **
5-HIAA	0.81 **	0.88 **	0.71 **	0.80 **	0.96 **	0.73 **	0.90 **	0.90 **	0.87 **
Kynurenin	0.71 **	0.64 **	0.64 **	0.86 **	0.86 **	0.88 **	0.74 **	0.61 **	0.55 **
3-OH-Kynurenin	0.68 **	0.70 **	0.37 *	0.67 **	0.79 **	0.82 **	0.69 **	0.71 **	0.53 **
Kynureninsäure	0.87 **	0.77 **	0.81 **	0.64 **	0.82 **	0.81 **	0.62 **	0.76 **	0.70 **
IL-1RA	0.62 **	0.77 **	0.61 **	0.63 **	0.79 **	0.66 **	0.74 **	0.68 **	0.63 **
IL-6	0.48 **	0.68 **	0.67 **	0.65 **	0.61 **	0.73 **	0.53 **	0.53 **	0.66 **
TNF- α	0.85 **	0.86 **	0.82 **	0.95 **	0.88 **	0.87 **	0.76 **	0.74 **	0.62 **

Legende: * Signifikanzniveau: 0,05; **Signifikanzniveau: 0,01; Korrelationskoeffizient: r

4.5.1.2 Tryptophanmetabolite

In Tabelle 8 sind die Mittelwerte von Tryptophan, 5-Hydroxyindolessigsäure, Kynurenin, 3-OH-Kynurenin und Kynureninsäure, sowie die berechneten Rationes in den einzelnen Gruppen aufgeführt.

Im ANOVA Gruppenvergleich zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied bei Tryptophan ($F=1,26$; $p=0,29$).

Bei 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA), einem Marker für die Serotoninbioverfügbarkeit, konnte beim Vergleich von MD und KG, bei MD ein deutlich erniedrigter Mittelwert festgestellt werden, jedoch konnte mithilfe nichtparametrischer Tests kein Gruppenunterschied festgestellt werden.

Alle Metaboliten des Kynureninstoffwechsels, Kynurenin, Kynureninsäure, 3-OH-Kynurenin und deren Rationes wiesen keinen signifikanten Gruppenunterschied in der Basismessung beim 3-Gruppenvergleich sowie beim paarweisen Gruppenvergleich auf. Nominell zeigten sich allerdings in der Gruppe MD die niedrigsten Kynurenin- und 3-Hydroxykynureninwerte, allerdings ohne statistisch signifikanten Unterschied.

Tabelle 8: Basisgruppenvergleich ohne Intervention

Parameter	Durchschnittsmittelwert der Gruppe \pm SD			Gruppenvergleich
	MD (n=37)	SFD (n=25)	KG (n=43)	MD vs.KG vs. SFD
Tryptophan (μ g/ml)	16,7 \pm 3,4	15,5 \pm 2,6	16,7 \pm 3,9	ANOVA: F=1,26; p=0,29; df inter:2, df intra: 103; df gesamt:105
5-HIAA (ng/ml)	2,6 \pm 3,0	4,7 \pm 6,3	4,4 \pm 8,4	Kruskal Wallis- Test: Chi=2,12; p=0,35; df : 2
Kynurenin (ng/ml)	438 \pm 86	444 \pm 123	459 \pm 82	ANOVA: F=0,52; p=0,60; df inter:2, df intra 103; df gesamt: 105
Kynureninsäure (ng/ml)	11,7 \pm 9,4	10,4 \pm 4,5	10,6 \pm 6,5	Kruskal Wallis Test: Chi=0,38; p=0,83; df :2,
3-OH Kynurenin (ng/ml)	8,8 \pm 2,9	10,3 \pm 4,2	9,7 \pm 3,5	Kruskal Wallis Test: Chi=2,96 ; p=0,23; df=2
Kynureninsäure/ Kynurenin	0,03 \pm 0,02	0,02 \pm 0,01	0,02 \pm 0,01	Kruskal Wallis Test: Chi ² =0,59; p=0,74; df=2
3-OH-Kynurenin / Kynurenin	0,02 \pm 0,006	0,02 \pm 0,010	0,02 \pm 0,005	Kruskal Wallis Test: Chi ² =4,34; p=0,11; df=2
Kynurenin/Tryptophan	27,7 \pm 8,0	30,0 \pm 12	29,0 \pm 8,6	ANOVA: F=0,48, p=0,62; df inter:2, df intra:102; df gesamt:104

4.5.1.3 Zytokine

In Tabelle 9 sind die Mittelwerte der Zytokine Interleukin 1 Rezeptorantagonist (IL-1RA), Interleukin 6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor α (TNF- α) mit den jeweiligen Standardabweichungen aufgelistet.

Beim 3-Gruppenvergleich, sowie beim paarweisen Gruppenvergleich zwischen Patientengruppe und KG konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden. Auch der Vergleich der Patientengruppen untereinander wies weder bei den proinflammatorischen Zytokinen Interleukin 6 (Z=-0,25; p=0,80) und Tumornekrosefaktor alpha (Z=-1,10; p=0,27), noch beim antiinflammatorischen Zytokin Interleukin 1 Rezeptorantagonist (Z=-0,38; p=0,71) signifikante Gruppenunterschiede auf. Nominell zeigte sich TNF- α bei MD leicht erhöht, IL-6 minimal erniedrigt, allerdings ohne statistisch signifikanten Effekt.

Das antiinflammatorische Zytokin IL-1RA zeigte in der Gruppe SFD die niedrigsten Werte, jedoch auch ohne Nachweis eines signifikanten Gruppenunterschiedes.

Tabelle 9: Basisgruppenvergleich ohne Intervention

Parameter	Durchschnittsmittelwert der Gruppe \pm SD			Gruppenunterschied (Signifikanz)		
	MD (n=37)	SFD (n=25)	KG (n=43)	MD vs.KG vs. SFD	MD vs.KG	SFD vs KG
Interleukin 1RA (pg/ml)	353 \pm 246	319 \pm 139	386 \pm 242	p=0,63 (Kruskal Wallis Test); Chi ² =0,91; df=2	p=0,59; Z=-0,55	p=0,34; Z=-0,96
Interleukin 6 (pg/ml)	1,3 \pm 0,9	1,5 \pm 2,1	1,5 \pm 1,6	p=0,91 (Kruskal Wallis Test); Chi ² =0,19; df=2	Z=-0,21; p=0,83	p=0,67; Z=-0,43
Tumornekrosefaktor α (pg/ml)	1,5 \pm 0,5	1,4 \pm 0,7	1,4 \pm 0,6	F=0,13; p=0,88(ANOVA); df inter:2; df intra: 105; df gesamt 107	p=0,59; T=0,54; df=80	p=0,85; T=0,19; df=69

4.5.2 Einfluss von Gruppenmerkmalen auf Tryptophanmetabolismus und Zytokinspiegel

Um mögliche Einflussfaktoren auf den Aminosäure- und Zytokinspiegel zu eruieren wurde neben einer Korrelationsanalyse eine detaillierte Analyse von Subgruppen durchgeführt.

Hierbei zeigte sich kein Unterschied bei der differenzierten Betrachtung der einzelnen Altersgruppen (18-33; 34-49; 50-65). Auch bei der differenzierten Analyse von Rauchern und Nichtrauchern trat beim Basismittelwert kein Gruppenunterschied auf.

Bei der geschlechtsspezifischen Analyse zeigte sich kein Unterschied bei Männern, jedoch signifikante Gruppenunterschiede bei Frauen beim Parameter 5-HIAA.

In der isolierten Betrachtung von Patienten ohne Psychopharmakaeinnahme wiesen die Ergebnisse auf einen tendenziellen Unterschied im drei Gruppenvergleich bei Kynurenin hin (Kruskal Wallis Test: Chi²=4,91; df=2; p=0,086). Im daraufhin durchgeführten paarweisen Gruppenvergleich zwischen SFD und KG konnte schließlich ein signifikanter Gruppenunterschied gezeigt werden (Mann-Whitney-Test; Z=-2,33; p=0,02).

Da nicht nur Psychopharmaka das Neurotransmitter- und Zytokinsystem beeinflussen, sondern auch andere Medikamente wie beispielsweise Kontrazeptiva, Antiallergika und Schmerzmittel, erfolgte eine weitere Analyse in einer Subgruppe ohne jegliche pharmakologische Therapie.

In dieser Subgruppe zeigten sich signifikante Unterschiede bei der Ratio Kynureninsäure zu Kynurenin im 3-Gruppenvergleich, sowie im paarweisen Gruppenvergleich zwischen SFD und KG. Beim Vergleich von MD und KG zeigten sich hierbei tendenziell signifikante Ergebnisse.

Ein signifikantes Ergebnis zeigte sich auch beim Vergleich von Kynureninsäure zwischen MD und KG. Tendenzuell signifikante Ergebnisse zeigten sich bei Kynureninsäure weiterhin im 3-Gruppenvergleich, sowie zwischen SFD und KG. Auch beim Vergleich von Kynurenin zwischen SFD und KG zeigte sich eine tendenziell signifikanter Gruppenunterschied.

4.5.2.1 Subgruppe Frauen

In Tabelle 10 sind die einbezogenen Probandinnen in den einzelnen Gruppen, sowie Mittelwert, Standardabweichung, Minimal- und Maximalwert aufgeführt.

Aufgrund der geringen Gruppengröße von SFD (n=19) wurde trotz normalverteilter Daten der nicht parametrische Kruskal Wallis Test zur Analyse eines Gruppenunterschiedes verwendet. Hiermit konnte ein signifikanter Gruppenunterschied gezeigt werden ($p=0,03$; $\chi^2=7,01$).

Im zwei Gruppen Vergleich mittels Man Whitney Test bestand in der Subgruppe Frauen ein signifikanter Unterschied zwischen dem 5-HIAA Basiswert von MD und KG ($z=-2,3$; $p=0,021$), sowie zwischen MD und SFD ($Z=-2,20$; $p=0,03$). Zwischen SFD und KG konnte kein signifikanter Gruppenunterschied ($z=-0,57$; $p=0,57$) gezeigt werden.

Tabelle 10: Deskriptive Statistik von 5-HIAA in der Subgruppe Frauen

5-HIAA (ng/mg)	Anzahl	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
MD	23	2,20	2,69	0,65	9,88
KG	27	5,17	10,24	0,63	48,45
SFD	19	5,40	6,93	0,65	26,10

4.5.2.2 Subgruppe ohne Medikation

Da der Gruppenvergleich der Gesamtstudienpopulation nicht die erwarteten Ergebnisse aufzeigte und bekannt ist, dass Pharmaka Neurotransmitter- und Zytokinspiegel beeinflussen können, wurde ein Gruppenvergleich in einer Subgruppe ohne jegliche pharmakologische Therapie durchgeführt. Hierbei wurden alle Probanden mit Schilddrüsenmedikation, Kontrazeptiva, Schmerzmittel und Psychopharmaka ausgeschlossen.

Ausgangswerte hierfür waren wie beim Basisgruppenvergleich ohne Intervention (siehe oben) der Mittelwert aus den Messungen 1, 2, 4 und 6. Aufgrund der geringen Probandenanzahlen in den Subgruppen erfolgte die Analyse nichtparametrisch.

Wie in der Gesamtpopulation zeigte sich auch in dieser Subgruppe bezüglich Tryptophan sowohl im 3-Gruppenvergleich, sowie im paarweisen Gruppenvergleich kein signifikanter Unterschied. Auch beim Serotoninmetabolismus, quantifiziert durch das Stoffwechselendprodukt 5-HIAA, waren keine signifikanten Gruppenunterschiede nachweisbar.

Im Bereich des Kynureninstoffwechsels zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede bei der Ratio Kynureninsäure zu Kynurenin im 3-Gruppenvergleich ($\chi^2=6,43$; $p=0,04$) sowie zwischen SFD und KG ($Z=-2,19$; $p=0,028$). Weitere signifikante Unterschiede zeigten sich beim paarweisen Gruppenvergleich von MD und KG in Bezug auf Kynureninsäure ($Z=-1,97$; $p=0,05$). Tendenziell signifikante Ergebnisse zeigten sich bei Kynureninsäure weiterhin im 3-Gruppenvergleich, sowie zwischen SFD und KG. Auch beim Vergleich von Kynurenin zwischen SFD und KG zeigte sich eine tendenziell signifikanter Gruppenunterschied.

Im Bereich der Zytokine zeigte sich ebenso wie in der Gesamtpopulation kein signifikanter Gruppenunterschied.

Tabelle 11 zeigte eine detaillierte Auflistung der Mittelwerte und Standardabweichungen, sowie die jeweiligen Gruppenvergleiche.

Tabelle 11: Basisgruppenvergleich in einer Subgruppe ohne Pharmaka

	MD (MW±SD)	SFD (MW±SD)	KG (MW±SD)	MD vs.KG vs. SFD	MD vs.KG	SFD vs KG
Tryptophan (ng/mg)	16,97±4,13	16,06±1,65	17,62±3,50	$\chi^2=0,92$; $p=0,63$; df=2	$Z=-0,62$; $p=0,53$	$Z=-0,97$; $p=0,33$
5-HIAA (ng/mg)	2,59±3,08	2,57±3,09	5,28±10,22	$\chi^2=0,66$; $p=0,72$; df=2	$Z=-0,75$; $p=0,45$	$Z=-0,51$; $p=0,61$
Kynurenin (ng/mg)	462,01±90,5	411,8±104,3	464,2±74,4	$\chi^2=3,11$; $p=0,21$; df=2	$Z=-0,17$; $p=0,87$	$Z=-1,68$; $p=0,09^*$
Kynureninsäure (ng/mg)	14,17±11,93	11,09±2,80	9,24±3,28	$\chi^2=5,20$; $p=0,07^*$; df=2	$Z=-1,97$; $p=0,05$	$Z=-1,73$; $p=0,08^*$
3-OH Kynurenin (ng/mg)	8,62±2,96	10,11±4,27	8,80±2,33	$\chi^2=0,84$; $p=0,66$; df=2	$Z=-0,62$; $p=0,53$	$Z=-0,38$; $p=0,70$
Kynureninsäure/ Kynurenin	0,033±0,033	0,029±0,011	0,020±0,008	$\chi^2=6,43$; $p=0,04$; df=2	$Z=-1,87$; $p=0,06^*$	$Z=-2,19$; $p=0,028$
3-OH-Kynurenin / Kynurenin	0,019±0,004	0,026±0,017	0,019±0,004	$\chi^2=2,93$; $p=0,23$; df=2	$Z=-0,62$; $p=0,53$	$Z=-1,38$; $p=0,17$
Kynurenin/ Tryptophan	28,88±7,67	25,65±4,95	27,11±6,86	$\chi^2=1,55$; $p=0,46$; df=2	$Z=-0,90$; $p=0,37$	$Z=-0,56$; $p=0,58$
Interleukin 1RA (pg/ml)	287,0±108,1	294,5±83,1	383,0±264,7	$\chi^2=0,93$; $p=0,63$; df=2	$Z=-0,99$; $p=0,33$	$Z=-0,28$; $p=0,80$
Interleukin 6 (pg/ml)	0,91±0,30	1,39±1,0	1,38±1,32	$\chi^2=0,22$; $p=0,90$; df=2	$Z=-0,25$; $p=0,82$	$Z=-0,28$; $p=0,80$
Tumornekrose- faktor α (pg/ml)	1,41±0,35	1,65±0,52	1,40±0,71	$\chi^2=3,09$; $p=0,21$; df=2	$Z=-1,16$; $p=0,26$	$Z=-1,56$; $p=0,13$

3 Gruppenvergleich mittels Kruskal Wallis Test

Paarweiser Gruppenvergleich mittels Man Whitney Test

Signifikant: $p<0,05$ ist **fett**

*tendenziell signifikant: $p<0,1$

MD (n=16-17); SSI-8 (n=7); KG (n=17-24)

4.5.3 Biologische Parameter nach Sport bzw. Schonungsintervention

4.5.3.1 Tryptophan

Tabelle 12: Deskriptive Statistik Tryptophan: Vergleich der Interventionen

Tryptophan (ng/mg)	Intervention	Mittelwert ± SD	Vergleich (Mittelwert)	Differenz (ns-vs/nr-vr)	Vergleich (Differenz)
MD	Basiswert (n=37)	16,70±3,40			
	Sport (n=38)	16,48±4,29	p>0,05	0,19	p>0,05
	Ruhe (n=39)	17,31±5,16		0,12	
KG	Basiswert (n=43)	16,70±3,90			
	Sport (n=45)	16,48±4,43	p>0,05	0,20	p>0,05
	Ruhe (n=46)	17,06±4,05		0,02	
SFD	Basiswert (n=25)	15,50±2,60			
	Sport (n=26)	15,29±3,12	p>0,05	0,32	p>0,05
	Ruhe (n=25)	15,32±2,62		-0,81	

Legende gilt für alle Tabellen des Ergebnisteils:

n=Probandenanzahl

SD: Standardabweichung; MW: Mittelwert; *tendenziell signifikant

ns: nach Sport; vs: vor Sport; nr: nach Ruhe; vr: vor Ruhe

p<0,05 signifikantes Ergebnis

In Tabelle 12 sind die wichtigsten statistischen Kennzahlen zu Tryptophan aufgelistet. Der Basiswert beschreibt den Mittelwert der einzelnen Gruppen aus den MZP 1, 2, 4 und 6, welche jeweils im Abstand von 4 Wochen stattfanden. Die Kategorie Sport listet den Mittelwert der einzelnen Gruppen nach einer Woche Sportintervention auf, die Kategorie Ruhe den Mittelwert der einzelnen Gruppen nach einer Woche Ruheintervention. Die Kategorie Differenz (ns-vs/ nr-vr) beschreibt einen Wert, der sich aus der Differenz des Mittelwertes nach der Intervention Sport/Ruhe minus des Mittelwertes vor der Intervention bildet. Der Vergleich (Mittelwert) analysiert die Durchschnittswerte nach Sport und nach Ruhe, der Vergleich (Differenz) wertet den jeweiligen Unterschied nach versus vor Intervention aus.

Beim Gruppenvergleich mittels ANOVA nach einer Woche Sportintervention konnte kein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden (F=0,83; p=0,44). Nach einer Woche Ruheintervention zeichnete sich eine leichte Veränderung zwischen den Gruppen ab, jedoch konnte mittels ANOVA kein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden (F=1,90; p=0,16).

Beim paarweisen Gruppenvergleich von Tryptophan nach der Intervention Ruhe, mithilfe des T-Testes, zeigte sich ein signifikant niedrigerer Tryptophanwert beim Vergleich von SFD mit KG ($p=0,03$; $T=-2,19$), sowie ein signifikant verminderter Wert bei SFD im Vergleich zu MD ($p=0,046$; $T=2,03$).

Im ANOVA Gruppenvergleich der Differenzen (Wert nach Intervention versus Wert vor Intervention) konnte weder bei der Intervention Sport ($F=0,02$; $p=0,98$), noch bei der Intervention Schonung ($F=0,67$; $p=0,51$) ein signifikanter Gruppenunterschied nachgewiesen werden. Auch beim paarweisen Gruppenvergleich mittels T-Test konnte bei der Analyse der Differenzen kein Gruppenunterschied festgestellt werden. Im paarweisen Gruppenvergleich von MD und KG zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Im T-Test für verbundene Stichproben zur Analyse eines Unterschiedes zwischen Tryptophan nach Sport im Vergleich zu nach Schonung, sowie bei der Analyse der Differenzen zeigte sich bei keiner Gruppe ein signifikanter Unterschied. Bei der Gruppe MD und KG zeigte sich bei der Analyse vor versus nach Intervention und bei den Differenzen keine signifikanten Unterschiede. In der Gruppe SFD zeigte die Analyse der Differenzen Sport versus Schonung, sowie der Vergleich vor und nach Sport tendenziell signifikante Unterschiede ($p=0,1$).

In Diagramm 10 sind die Tryptophan Messwerte in den einzelnen Gruppen innerhalb des 12 wöchigen Studienverlaufs graphisch dargestellt.

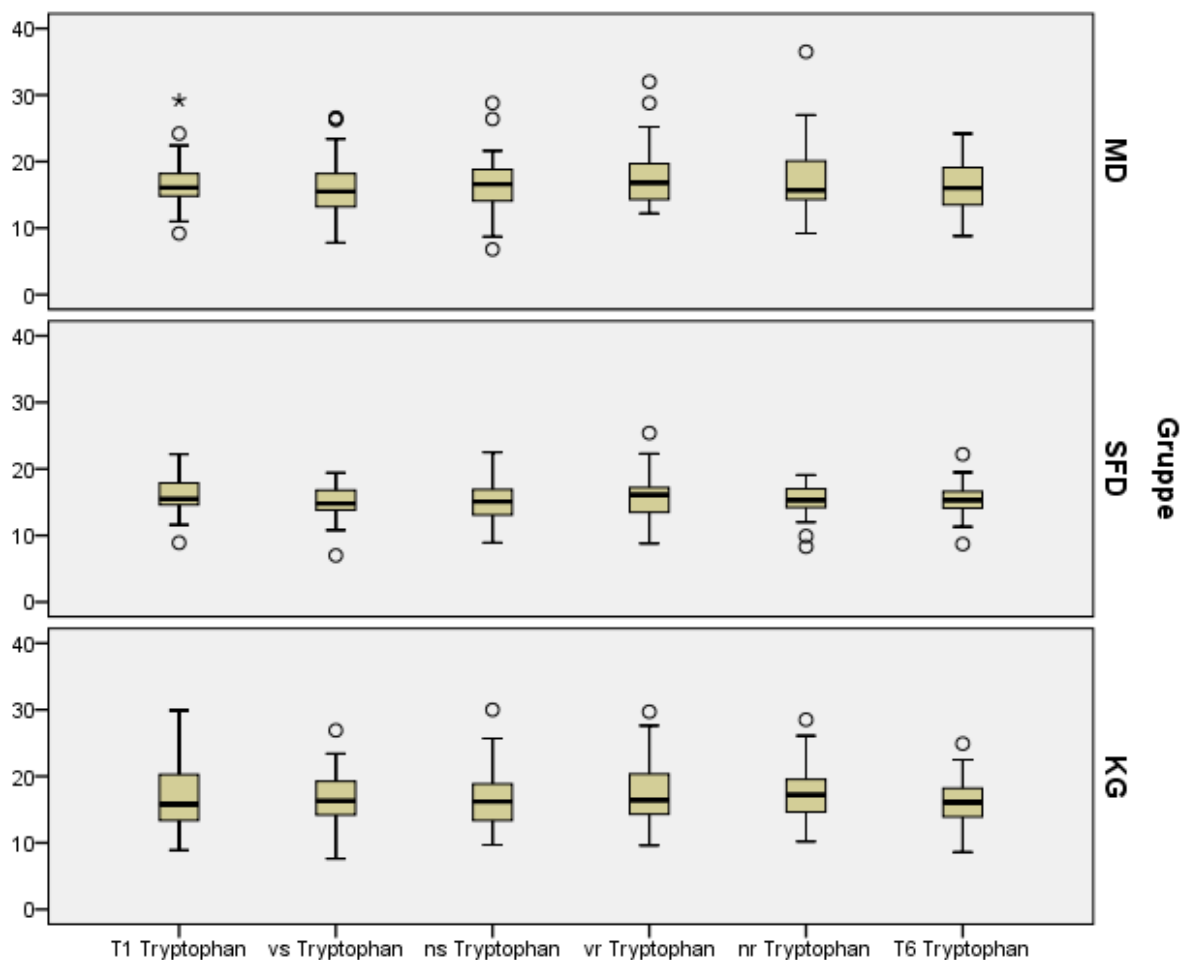


Diagramm 10: Tryptophan (ng/mg) im 12-wöchigen Studienverlauf (inklusive Interventionen)

4.5.3.2 5-HIAA als Marker für die Serotoninbioverfügbarkeit

Tabelle 13: Deskriptive Statistik 5-HIAA: Vergleich der Interventionen

5-HIAA (ng/mg)	Intervention	Mittelwert ± SD	Vergleich (Mittelwert)	Differenz (ns-vs/nr-vr)	Vergleich (Differenzen)
MD	Basiswert (n=37)	2,6±3,0			
	Sport (n=38)	3,07±3,60	p>0,05	0,19	p>0,05
	Ruhe (n=39)	2,94±3,25		0,13	
KG	Basiswert (n=43)	4,4±8,4			
	Sport (n=46)	4,33±11,63	p>0,05	-0,43	p>0,05
	Ruhe (n=47)	5,32±12,79		0,34	
SFD	Basiswert (n=25)	4,7±6,3			
	Sport (n=26)	3,92±4,53	p>0,05	-0,38	p>0,05
	Ruhe (n=25)	3,71±4,60		-2,19	

Tabelle 13 sind die wichtigsten statistischen Kennzahlen zu 5-HIAA im Vergleich Basiswert zu den Messungen nach den Interventionen Sport und Ruhe in den einzelnen Gruppen aufgeführt. Nähere Erklärungen zu den einzelnen Kategorien unter 4.3.3.1.

Mithilfe des Kruskal Wallis Testes für unabhängige Stichproben wurde festgestellt, dass sich die Differenzen der Mittelwerte nach Sport versus vor Sport zwischen den Gruppen nicht signifikant unterscheiden ($p=0,30$).

Die Analyse der Differenzen nach Ruhe versus vor Ruhe zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($\chi^2=6,15$; $p=0,046$). Der Gruppenvergleich nach Sport und nach Ruhe konnte keinen signifikanten Unterschied feststellen.

Beim paarweisen Vergleich von MD und KG in Bezug auf 5-HIAA nach den Interventionen konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

Der paarweise Gruppenvergleich von SFD und KG zeigte bei der Analyse der Differenzen nach versus vor Sport einen tendenziellen Unterschied ($Z=-1,5$; $p=0,1$). Die Analyse der Differenz nach versus vor Ruhe, wies einen signifikanten Gruppenunterschied auf ($Z=-1,97$; $p=0,049$). Der Gruppenvergleich nach den Interventionen zeigte keinen signifikanten Gruppenunterschied. Beim paarweisen Gruppenvergleich von MD und SFD bestand bis auf die Differenz nach versus vor Ruhe 5-HIAA ($Z=-2,45$; $p=0,014$) kein signifikanter Gruppenunterschied.

Im Wilcoxon Test für verbundene Stichproben konnte in keiner Gruppe ein signifikanter Unterschied im Median für 5-HIAA nach der Intervention Sport verglichen mit der Intervention Ruhe, sowie zwischen den Differenzen Ruhe versus Sport festgestellt werden. In der Gruppe MD bestand kein signifikanter Unterschied durch die Interventionen, jedoch zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Subgruppe Frauen (n=23-24) beim Vergleich von 5-HIAA nach versus vor der Intervention Ruhe ($Z=-2,40$; $p=0,016$) und ebenso in einer Subgruppe ohne Psychopharmakaeinnahme ($Z=-2,16$; $p=0,03$). In der Gruppe SFD zeigte sich beim Vergleich nach Sport versus vor Sport ($Z=-2,04$; $p=0,04$) und nach Ruhe versus vor Ruhe signifikante Ergebnisse ($Z=-2,03$; $p=0,04$). In der gesunden Kontrollgruppe zeigte sich kein Effekt durch die Interventionen.

Im Diagramm 11 sind die 5-Hydroxyindolessigsäure-Messwerte in den einzelnen Gruppen innerhalb des 12 wöchigen Studienverlaufs graphisch dargestellt.

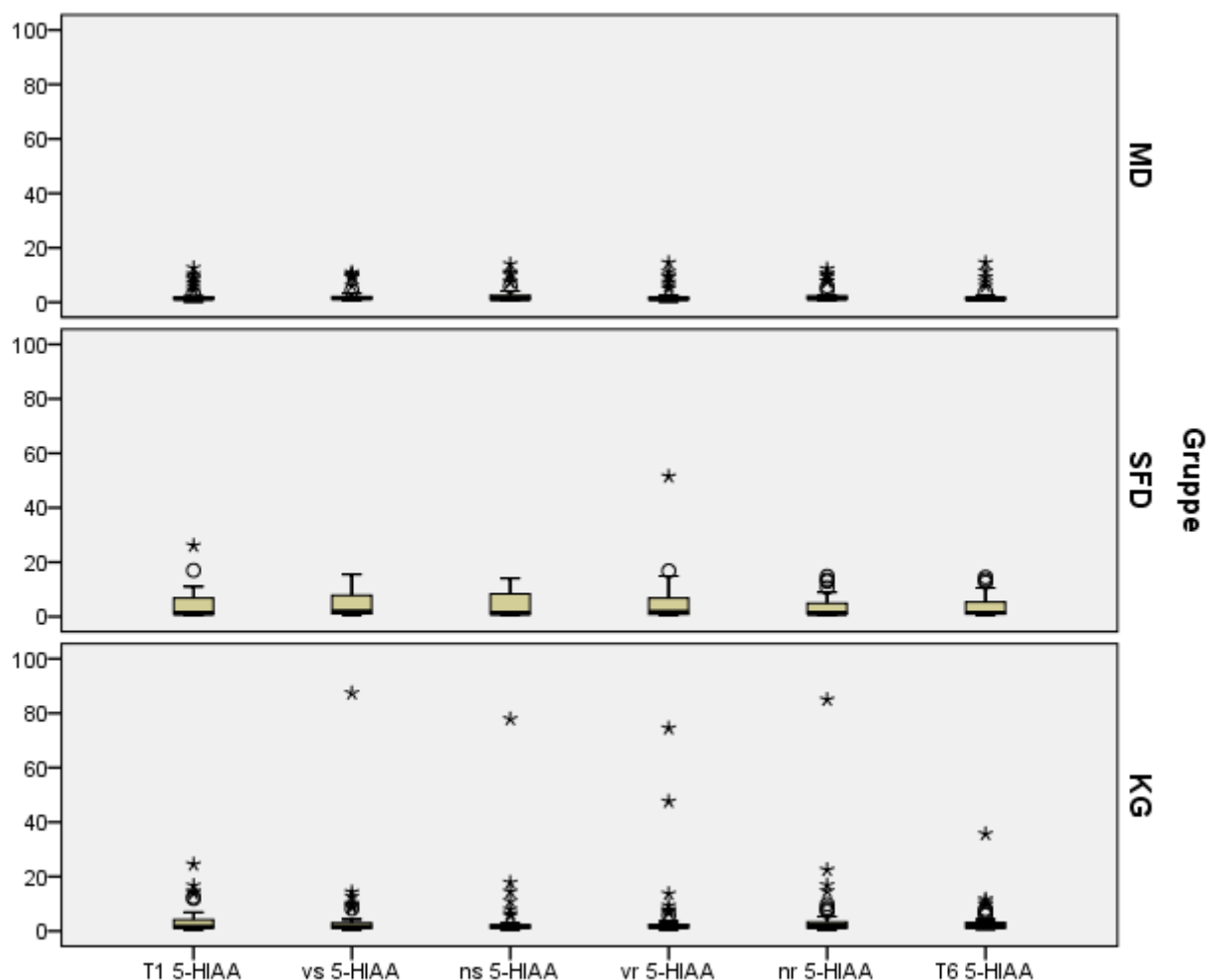


Diagramm 11: 5-HIAA (ng/mg) im 12-wöchigen Studienverlauf (inklusive Interventionen)

4.5.3.3 Kynureninmetabolismus

Kynurenin (KYN)

Tabelle 14: Deskriptive Statistik Kynurenin: Vergleich der Interventionen

Kynurenin (ng/mg)	Intervention	Mittelwert \pm SD	Vergleich (MW)	Differenz (ns-vs/ nr-vr)	Vergleich (Differenz)
MD	Basiswert (n=37)	438 \pm 86			
	Sport (n=38)	430 \pm 84	$p > 0,05$	-3,69	$p > 0,05$
	Ruhe (n=39)	440 \pm 94		-9,57	
KG	Basiswert (n=43)	459 \pm 82			
	Sport (n=46)	452 \pm 105	$p > 0,05$	-11,24	T=-1,65 $p = 0,1^*$
	Ruhe (n=47)	469 \pm 98		18,00	
SFD	Basiswert (n=25)	444 \pm 123			
	Sport (n=26)	435 \pm 120	$p > 0,05$	7,35	$p > 0,05$
	Ruhe (n=25)	444 \pm 116		-17,32	

In Tabelle 14 sind die wichtigsten statistischen Kennzahlen zu Kynurenin aufgelistet.

Im Gruppenvergleich mittels ANOVA zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nach der Intervention Sport ($F=0,52$; $p=0,60$) und nach der Intervention Ruhe ($F=1,04$; $p=0,36$).

Der Gruppenvergleich mittels ANOVA zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Differenz nach Sport minus vor Sport ($F=0,49$; $p=0,61$), in der Differenz nach Ruhe minus vor Ruhe zeigte sich ein tendenzieller Gruppenunterschied ($F=2,87$; $p=0,06$). Beim paarweisen T-Test zwischen MD und KG zeigte sich bei der Analyse der Differenzen vor und nach Ruhe ein tendenziell signifikanter Gruppenunterschied ($F=-1,89$; $p=0,06$). Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich auch beim Vergleich von SFD und KG ($F=-1,91$; $p=0,06$). Der Vergleich von MD und SFD zeigte keinen signifikanten Unterschied.

Ein paarweise Gruppenvergleich mittels T-Test konnte in Bezug auf Kynurenin nach den Interventionen Sport und Schonung und die Differenz Kynurenin nach versus vor Sport keinen signifikanten Unterschied feststellen.

Beim Vergleich von Kynurenin nach Sport ($T=0,33$; $p=0,75$) und nach Ruhe ($T=1,16$; $p=0,26$) mit der Messung vor der Intervention zeigte sich in der Gruppe MD beim verbundenen T-Test kein signifikanter Unterschied. Auch der Vergleich nach Sport versus nach Ruhe, sowie die jeweiligen Differenzen wiesen keinen signifikanten Unterschied auf.

Beim Vergleich von Kynurenin nach Sport ($T=-0,69$; $p=0,50$) und nach Ruhe ($T=1,27$; $p=0,22$) mit dem Wert vor der Intervention zeigte sich auch in der Gruppe SFD beim verbundenen T-Test kein signifikanter Unterschied.

Auch der Vergleich nach Sport versus nach Ruhe, sowie die jeweiligen Differenzen zeigten keinen signifikanten Unterschied.

Ebenso zeigte sich auch in der Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied zwischen Kynurenin nach versus vor Sport ($T=0,84$; $p=0,41$), und nach versus vor Ruhe ($T=-1,58$; $p=0,12$). Beim Vergleich der Differenzen ($T=-1,65$; $p=0,1$) zwischen den Interventionen zeigte sich ein tendenzieller Unterschied. Der Vergleich von Kynurenin nach den Interventionen Sport und Schonung zeigte keinen signifikanten Unterschied ($T=-1,48$; $p=0,15$).

In Diagramm 12 sind die Kynurenin-Messwerte in den einzelnen Gruppen innerhalb des 12 wöchigen Studienverlaufs graphisch dargestellt.

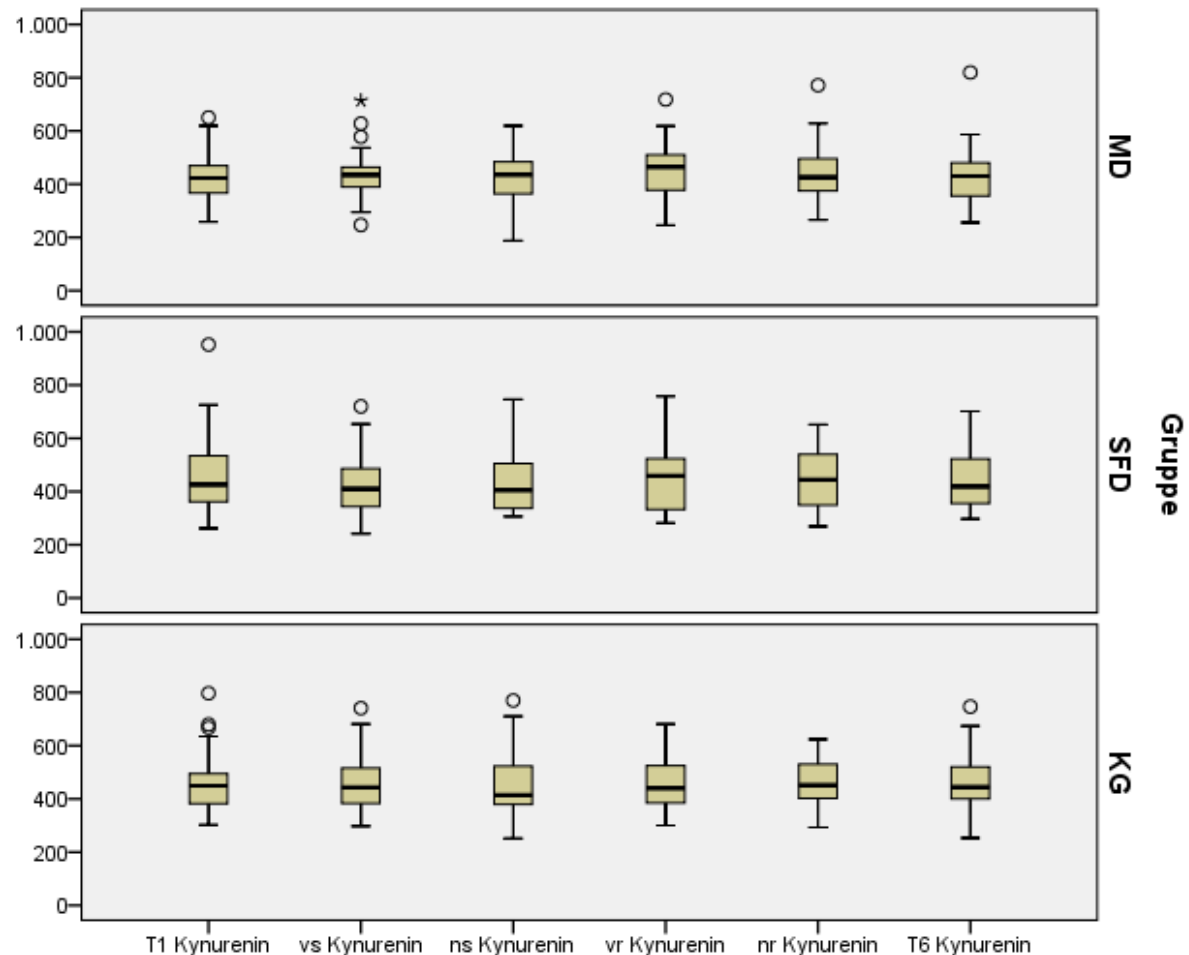


Diagramm 12: Kynurenin (ng/mg) im 12-wöchigen Studienverlauf (inklusive Intervention)

Kynureninsäure (KYNA)

Tabelle 15: Deskriptive Statistik Kynureninsäure: Vergleich der Interventionen

Kynurenin-säure (ng/mg)	Intervention	Mittelwert	Vergleich (MW)	Differenz ns-vs/nr-vr	Vergleich (Differenz)
MD	Basiswert (n=37)	11,7±9,4			
	Sport (n=38)	9,87±6,03	p>0,05	-0,42	p>0,05
	Ruhe (n=39)	10,97±9,33		-1,29	

KG	Basiswert (n=43)	10,6±6,5			
	Sport (n=46)	10,37±5,63	p>0,05	0,40	p>0,05
	Ruhe (n=47)	10,89±7,27		-0,68	
SFD	Basiswert (n=25)	10,4±4,5			
	Sport (n=26)	9,77±5,2	p>0,05	0,42	p>0,05
	Ruhe (n=25)	10,98±6,28		0,25	

In Tabelle 15 sind wichtige statistische Kennzahlen zu Kynureninsäure in den einzelnen Gruppen aufgelistet.

Im Kruskal Wallis Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf Kynureninsäure nach Sport ($\chi^2=0,36$; $p=0,84$), Kynureninsäure nach Ruhe ($\chi^2=0,63$; $p=0,73$), Differenz Kynureninsäure nach Sport versus vor Sport ($\chi^2=0,48$; $p=0,79$) und Differenz Kynureninsäure nach Ruhe versus vor Ruhe ($\chi^2=0,56$; $p=0,76$).

Im paarweisen Gruppenvergleich mittels Mann Whitney Test konnte zwischen MD und KG und zwischen SFD und KG, sowie beim Vergleich der Patientengruppen kein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden.

Mittels Wilcoxon Test konnte in keiner der drei Gruppen ein signifikanter Unterschied innerhalb der Gruppe für Kynureninsäure nach den Interventionen Ruhe / Sport versus vor den Interventionen, sowie beim Vergleich der Werte nach den Interventionen und der Differenz Ruhe versus Sport festgestellt werden.

Im Diagramm 13 sind die Kynureninsäure Messwerte in den einzelnen Gruppen innerhalb des 12-wöchigen Studienverlaufs graphisch dargestellt.

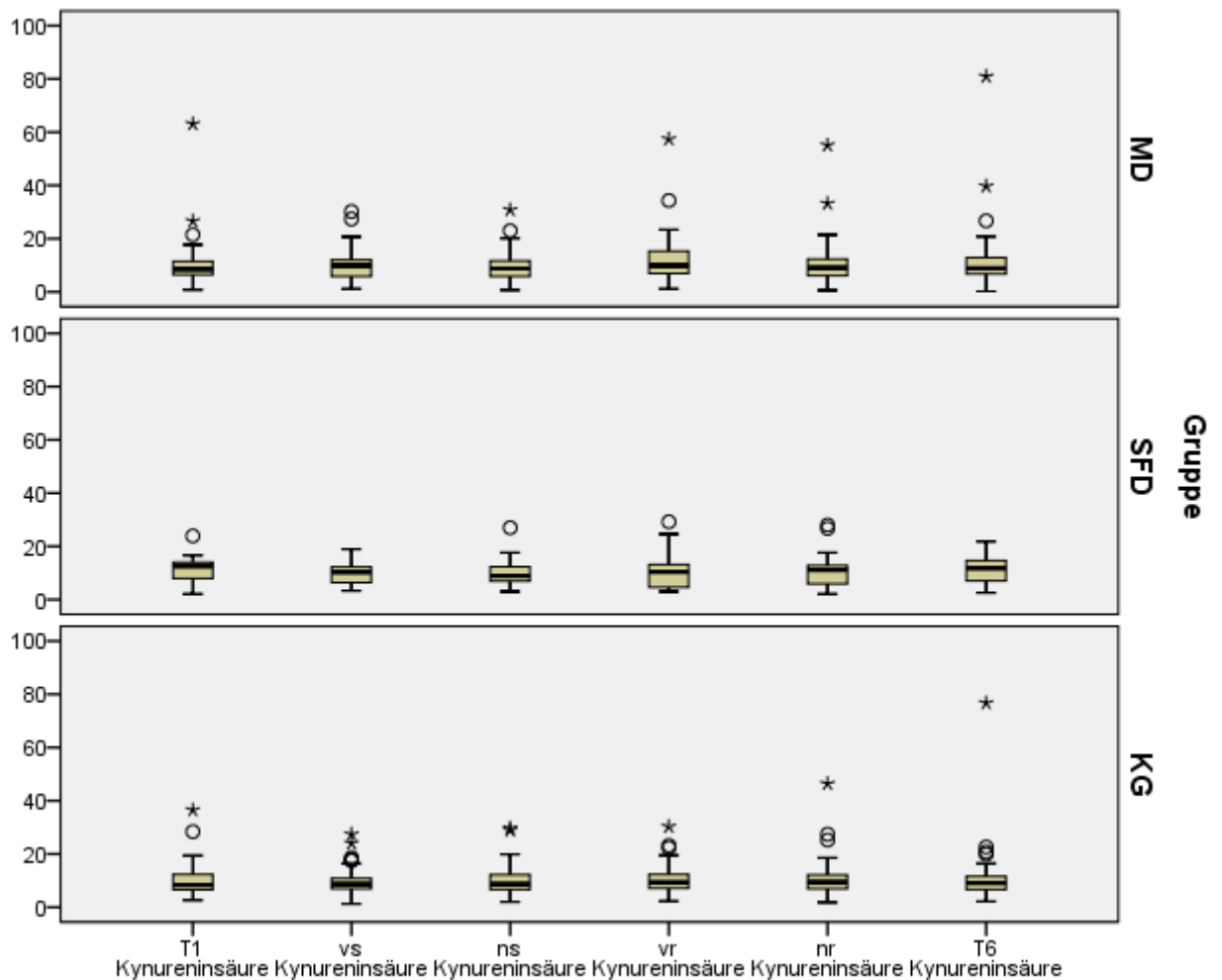


Diagramm 13: Kynureninsäure (ng/mg) im 12-wöchigen Studienverlauf (inklusive Intervention)

3-Hydroxykynurenin (3-HK)

Tabelle 16: Deskriptive Statistik 3-Hydroxykynurenin: Vergleich der Interventionen

3-OH-Kynurenin (ng/mg)	Intervention	Mittelwert \pm SD	Vergleich (MW)	Differenz (ns-vs/nr-vr)	Vergleich (Differenz)
MD	Basiswert (n=37)	8,8 \pm 2,9	p>0,05		
	Sport (n=38)	8,51 \pm 2,62		0,005	p>0,05
	Ruhe (n=39)	8,65 \pm 2,59		-0,33	
KG	Basiswert (n=43)	9,7 \pm 3,5	p>0,05		
	Sport (n=46)	9,55 \pm 3,88		-0,18	p>0,05
	Ruhe (n=47)	9,70 \pm 3,93		-0,23	
SFD	Basiswert (n=25)	10,3 \pm 4,2	p>0,05		
	Sport (n=26)	10,09 \pm 3,80		0,52	p>0,05
	Ruhe (n=25)	10,00 \pm 3,31		-0,49	

In Tabelle 16 sind wichtige statistische Kennzahlen zu 3-Hydroxykynurenin in den einzelnen Gruppen aufgelistet.

Im ANOVA Gruppenvergleich zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei 3-Hydroxykynurenin nach Sport ($F=1,77$; $p=0,18$) und nach Ruhe ($F=1,55$; $p=0,22$).

Auch die Differenz 3-Hydroxykynurenin nach Sport versus vor Sport ($F=0,77$; $p=0,47$) und nach Ruhe versus vor Ruhe ($F=0,07$; $p=0,93$) wies keinen signifikanten Gruppenunterschied auf.

Weiterhin konnte auch im T-Test für unabhängige Stichproben kein signifikanter paarweiser Gruppenunterschied zwischen MD und KG, sowie SFD und KG gezeigt werden. Jedoch konnte beim Vergleich von MD und SFD bei 3-OH-Kynurenin nach der Intervention Sport ein tendenziell signifikanter Unterschied festgestellt werden ($T=-1,84$; $p=0,07$). Ein tendenzieller Unterschied bestand auch nach der Intervention Ruhe ($T=-1,82$; $p=0,07$).

Beim T-Test für gepaarte Stichproben zeigte sich in keiner Gruppe eine signifikante Veränderung beim Vergleich der Werte vor und nach der Intervention Sport/Ruhe. Auch der Vergleich der Werte nach den Interventionen sowie der Vergleich der jeweiligen Differenzen wies keine signifikanten Unterschiede auf.

Im Diagramm 14 sind die 3-Hydroxykynurenin Messwerte in den einzelnen Gruppen innerhalb des 12 wöchigen Studienverlaufs graphisch dargestellt.

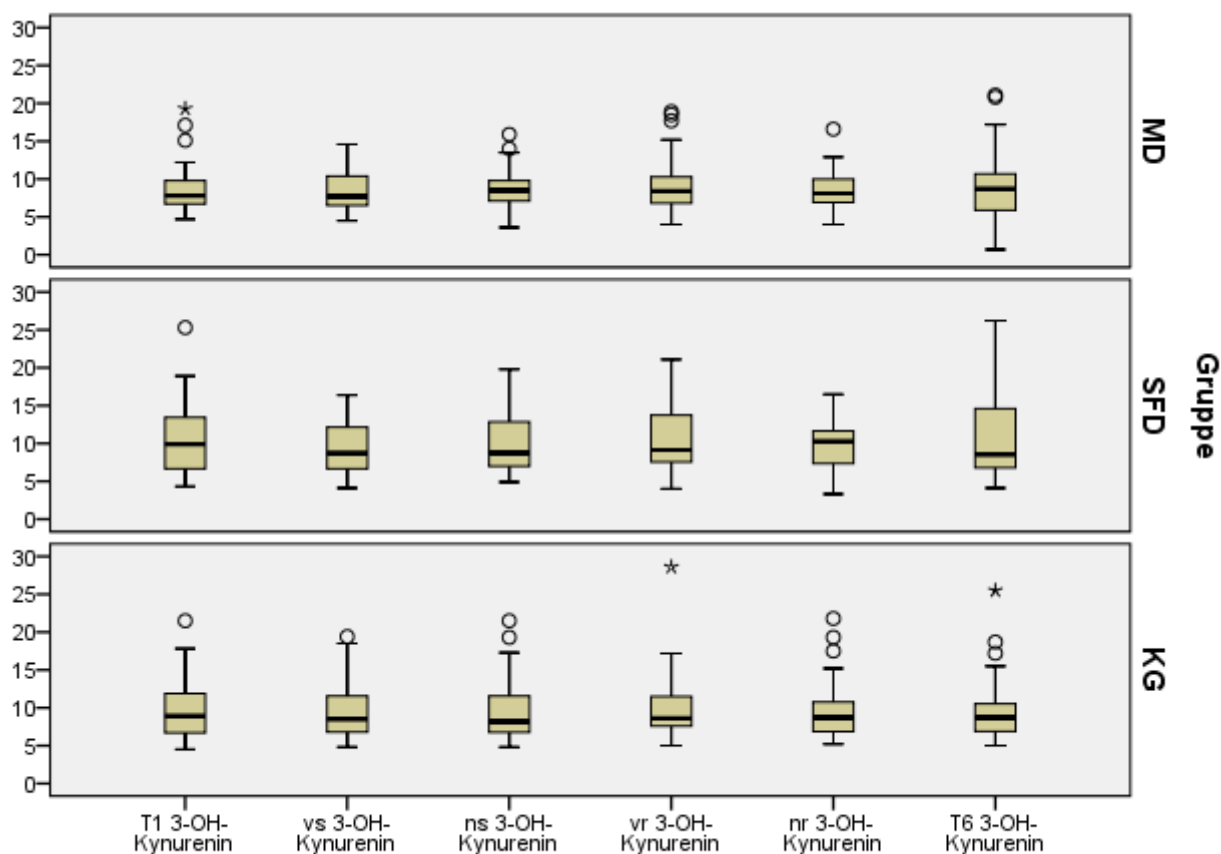


Diagramm 14: 3-Hydroxykynurenin (ng/mg) im 12-wöchigen Studienverlauf (inklusive Intervention)

Kynureninsäure zu Kynurenin Ratio (KYNA/KYN)

Tabelle 17: Deskriptive Statistik der Ratio Kynureninsäure/Kynurenin: Vergleich der Interventionen

Kynureninsäure/ Kynurenin	Intervention	Mittelwert ±SD	Vergleich (MW)	Differenz (ns-vs/ nr-vr)	Vergleich (Differenz)
MD	Basiswert (n=37)	0,03±0,02	p>0,05		p>0,05
	Sport (n=38)	0,02±0,01		-0,0006	
	Ruhe (n=39)	0,03±0,02		-0,002	
KG	Basiswert (n=43)	0,02±0,01	p>0,05		p>0,05
	Sport (n=46)	0,02±0,01		0,002	
	Ruhe (n=47)	0,02±0,01		-0,003	
SFD	Basiswert (n=25)	0,02±0,01	p>0,05		p>0,05
	Sport (n=26)	0,02±0,01		0,000	
	Ruhe (n=25)	0,03±0,01		0,001	

In Tabelle 17 sind wichtige statistische Kennzahlen der Ratio Kynureninsäure zu Kynurenin in den einzelnen Gruppen aufgelistet.

Im Kruskal Wallis Test für unabhängige Stichproben konnte kein signifikanter Unterschied für die Ratio Kynureninsäure zu Kynurenin nach Sport ($\text{Chi}^2=0,09$; $p=0,96$) und nach Ruhe ($\text{Chi}^2=0,79$; $p=0,67$) festgestellt werden.

Auch beim Vergleich der Differenz nach Sport versus vor Sport ($\text{Chi}^2=1,89$; $p=0,39$) und nach Ruhe versus vor Ruhe ($\text{Chi}^2=1,58$; $p=0,45$) konnte kein signifikanter Gruppenunterschied nachgewiesen werden.

Im zwei Gruppen Vergleich zwischen MD und KG, mittels Mann Whitney Test, zeigte sich beim Verhältnis Kynureninsäure zu Kynurenin kein signifikanter Gruppenunterschied bei der Differenz nach versus vor der Intervention Ruhe ($Z=-0,62$; $p=0,54$).

Auch bei der Differenz Kynureninsäure/Kynurenin nach Sport versus vor Sport konnte kein signifikanter Unterschied zwischen MD und KG ($z=-1,34$; $p=0,18$) festgestellt werden.

Der Vergleich von KG mit SFD, ebenso wie der Vergleich zwischen den Patientengruppen zeigte in Bezug auf die Differenzen nach versus vor Intervention keinen signifikanten Unterschied.

Im Wilcoxon Test für verbundene Stichproben zeigte sich in den Patientengruppen kein signifikanter Unterschied vor versus nach den Interventionen Sport/Ruhe. Auch der Vergleich der Differenzen nach Intervention versus vor Intervention stellte keinen signifikanten Unterschied fest. In der Kontrollgruppe zeigte sich beim Vergleich des Verhältnisses Kynureninsäure zu Kynurenin nach versus vor Ruhe ein tendenziell signifikantes Ergebnis ($\text{Chi}^2=-1,68$; $p=0,092$).

Im Diagramm 15 sind die Messwerte der Ratio Kynureninsäure zu Kynurenin in den einzelnen Gruppen innerhalb des 12 wöchigen Studienverlaufs graphisch dargestellt.

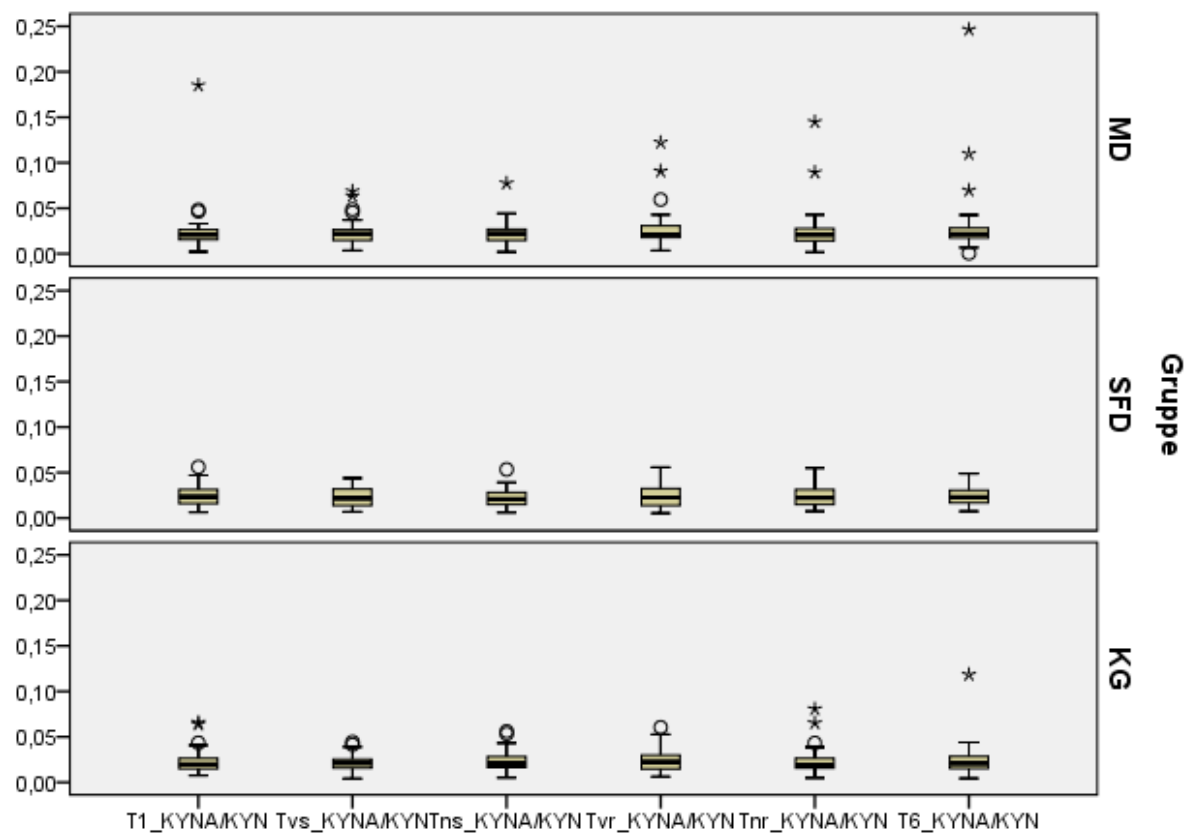


Diagramm 15: Ratio Kynureninsäure zu Kynurenin im 12-wöchigen Studienverlauf (inklusive Intervention)

3-Hydroxykynurenin zu Kynurenin Ratio (3-HK/KYN)

Tabelle 18: Deskriptive Statistik der Ratio 3-Hydroxykynurenin/Kynurenin: Vergleich der Interventionen

3-OH Kynurenin/ Kynurenin (ng/mg)	Intervention	Mittelwert	Vergleich (MW)	Differenz ns-vs/ nr-vr	Vergleich (Differenz)
MD	Basiswert (n=37)	0,02±0,01			
	Sport (n=38)	0,02±0,01	p>0,05	0,000	p>0,05
	Ruhe (n=39)	0,02±0,01		-0,000	
KG	Basiswert (n=43)	0,02±0,00			
	Sport (n=46)	0,02±0,01	p>0,05	0,000	T=2,30; p=0,03
	Ruhe (n=47)	0,02±0,01		-0,001	
SFD	Basiswert (n=25)	0,02±0,01			
	Sport (n=26)	0,02±0,01	p>0,05	0,001	p>0,05
	Ruhe (n=25)	0,02±0,01		-0,000	

In Tabelle 18 sind wichtige statistische Kennzahlen zur Ratio 3-Hydroxykynurenin zu Kynurenin im Vergleich Basiswert zu den Interventionen in den einzelnen Gruppen aufgelistet.

Im ANOVA Gruppenvergleich zeigte sich nur ein tendenziell signifikanter Unterschied bei 3-Hydroxykynurenin/Kynurenin nach Sport ($F=2,30$; $p=0,11$) und nach Ruhe ($F=2,31$; $p=0,10$). Beim Vergleich der Differenzen nach Sport versus vor Sport ($F=0,31$; $p=0,74$) und nach Ruhe versus vor Ruhe ($F=0,70$; $p=0,50$) zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied.

Beim zwei Gruppen Vergleich mittels unabhängigem T-Test zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied zwischen MD und KG. Jedoch zeigten sich tendenziell signifikante Unterschiede zwischen SFD und KG bei der Ratio 3-Hydroxykynurenin zu Kynurenin nach Sport ($T=1,59$; $p=0,12$) und nach Ruhe ($T=1,60$; $p=0,11$), sowie zwischen MD und SFD bei der Ratio 3-Hydroxykynurenin zu Kynurenin vor Sport ($T=-1,46$; $p=0,15$), nach Sport ($T=-1,94$; $p=0,06$), vor Ruhe ($T=-1,57$; $p=0,12$) und nach Ruhe ($T=-1,92$; $p=0,06$).

Beim Vergleich der Werte nach Sport versus nach Ruhe zeigte sich in keiner Gruppe ein signifikanter Unterschied.

Im T-Test für verbundene Stichproben zeigte sich in keiner der Patientengruppen ein signifikanter Unterschied vor versus nach der Intervention Sport/Ruhe und den jeweiligen Differenzen.

In der Kontrollgruppe zeigte sich bei der Differenz Sport versus Ruhe der Ratio 3-Hydroxykynurenin zu Kynurenin ein signifikanter Unterschied ($T=2,30$; $p=0,03$). Auch der Vergleich vor Ruhe versus nach Ruhe zeigte ein signifikantes Ergebnis ($T=2,25$; $p=0,03$).

In Diagramm 16 sind die Messwerte der Ratio 3-Hydroxykynurenin zu Kynurenin in den einzelnen Gruppen innerhalb des 12 wöchigen Studienverlaufs graphisch dargestellt.

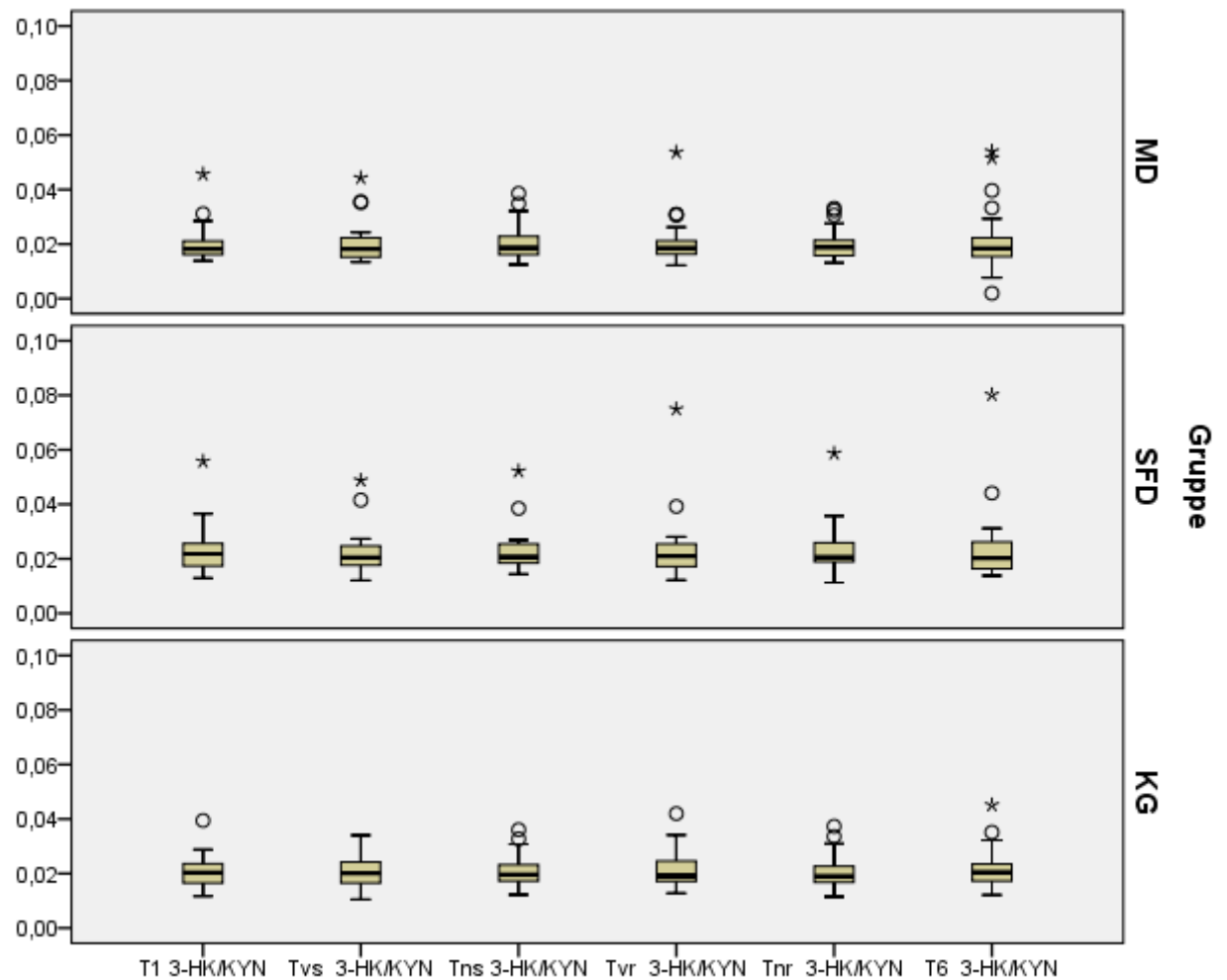


Diagramm 16: Ratio 3-Hydroxykynurenin zu Kynurenin im 12-wöchigen Studienverlauf (inklusive Intervention)

Kynurenin zu Tryptophan Ratio (KYN/TRP)

Tabelle 19: Deskriptive Statistik der Ratio Kynurenin zu Tryptophan: Vergleich der Interventionen

Kynurenin/ Tryptophan	Intervention	Mittelwert	Vergleich (MW)	Differenz ns-vs/nr-vr	Vergleich (Differenz)
MD	Basiswert (n=37)	27,7±8,0	ns		p>0,05
	Sport (n=38)	27,7±9,1		-0,72	
	Ruhe (n=39)	27,4±9,7		-0,04	
KG	Basiswert (n=43)	29,0±8,6	ns		T=-2,09; p=0,04
	Sport (n=45)	28,8±9,2		-1,60	
	Ruhe (n=46)	28,7±9,1		0,50	
SFD	Basiswert (n=25)	30,0±12,0	ns		p>0,05
	Sport (n=26)	29,1±8,6		-0,46	
	Ruhe (n=25)	30,4±12,4		0,08	

In Tabelle 19 sind wichtige statistische Kennzahlen der Ratio Kynurenin zu Tryptophan im Vergleich Basiswert zu den jeweiligen Interventionen in den einzelnen Gruppen aufgelistet.

Im ANOVA Gruppenvergleich zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei Kynurenin/Tryptophan nach Sport ($F=0,25$; $p=0,78$) und nach Ruhe ($F=0,66$; $p=0,52$).

Auch beim Vergleich der Differenzen nach Sport versus vor Sport ($F=0,37$; $p=0,69$) und nach Ruhe versus vor Ruhe ($F=0,13$; $p=0,88$) war kein signifikanter Gruppenunterschied nachweisbar.

Im T-Test für unabhängige Stichproben zeigte sich beim Vergleich der Patientengruppen mit der KG, sowie der Patientengruppen untereinander kein signifikanter Gruppenunterschied.

Beim T-Test für verbundene Stichproben zeigte sich in den Patientengruppen kein Unterschied vor versus nach den Intervention Sport/Ruhe, sowie den jeweiligen Differenzen.

In der KG zeigte sich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Differenz Sport versus Schonung ($T=-2,09$; $p=0,04$). Ein tendenzieller Unterschied zeigte sich beim Verhältnis Kynurenin zu Tryptophan nach Sport versus vor Sport ($T=1,60$; $p=0,12$). Beim Vergleich der Werte nach Sport versus nach Ruhe zeigte sich in keiner Gruppe ein signifikanter Unterschied.

In Diagramm 17 sind die Messwerte der Ratio Kynurenin zu Tryptophan in den einzelnen Gruppen innerhalb des 12 wöchigen Studienverlaufs graphisch dargestellt.

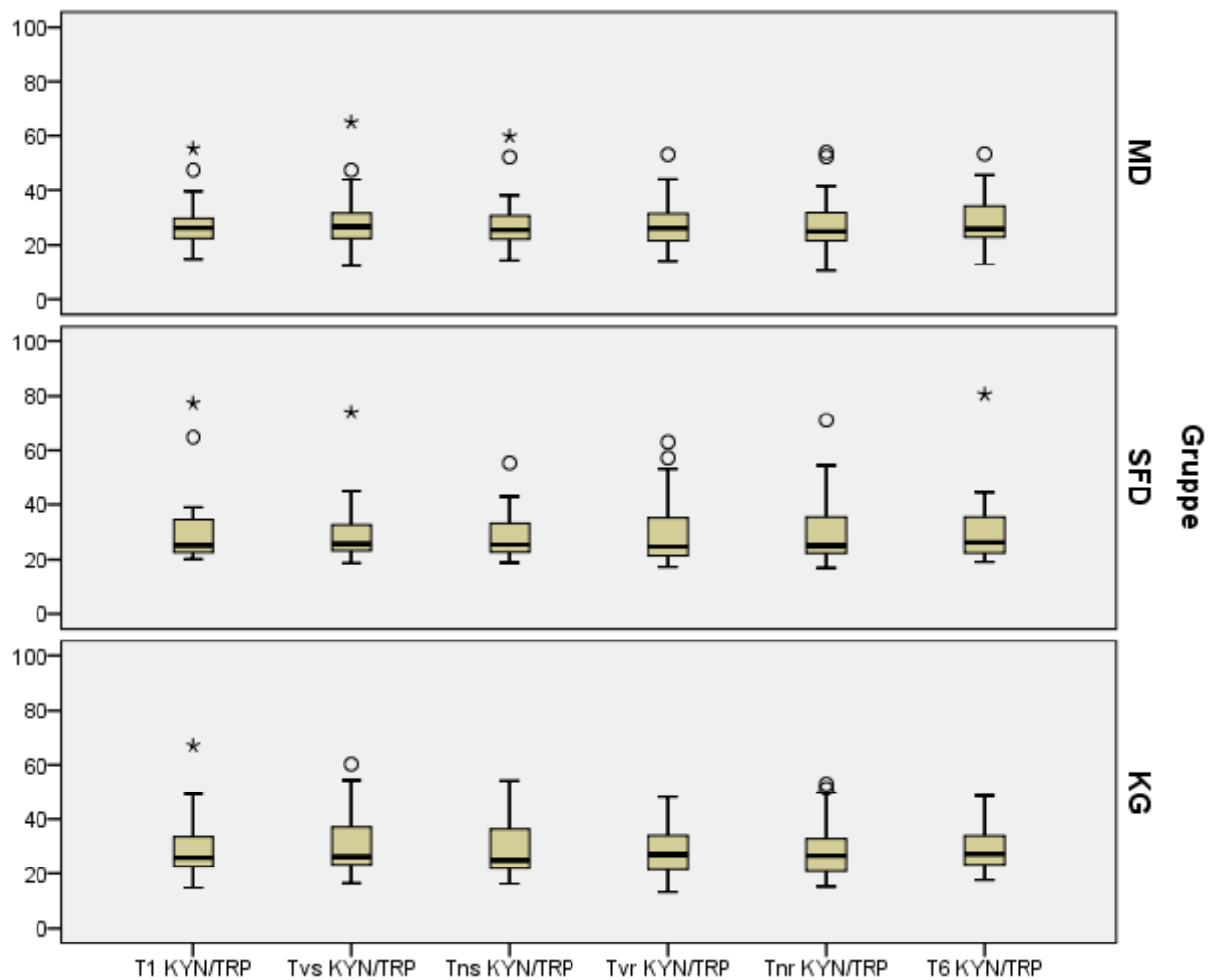


Diagramm 17: Ratio Kynurenin /Tryptophan im 12-wöchigen Studienverlauf (inklusive Intervention)

4.5.4 Immunologische Parameter nach Sport- bzw. Schonungsintervention

4.5.4.1 Interleukin 1 Rezeptorantagonist (IL-1RA)

Tabelle 20: Deskriptive Statistik von IL-1RA: Vergleich der Intervention

IL-1RA (pg/ml)	Intervention	Mittelwert \pm SD	Vergleich (MW)	Differenz ns-vs/ nr-vr	Vergleich (Differenz)
MD	Basiswert (n=37)	352,9 \pm 245,7	p>0,05		
	Sport (n=38)	352,5 \pm 265,6		-59,86	p>0,05
	Ruhe (n=38)	347,6 \pm 221,8		28,51	
KG	Basiswert (n=45)	483,06 \pm 698,6	p>0,05		
	Sport (n=47)	336,8 \pm 190,6		-19,36	p>0,05
	Ruhe (n=47)	356,7 \pm 232,3		-4,91	
SFD	Basiswert (n=26)	318,5 \pm 138,6	p>0,05		
	Sport (n=26)	313,5 \pm 178,9		-24,05	p>0,05
	Ruhe (n=25)	295,4 \pm 135,8		-10,37	

Beim Kruskal Wallis Test konnte kein signifikanter Gruppenunterschied für Interleukin 1 RA nach Sport ($\text{Chi}^2=0,58$; $p=0,75$) und nach Ruhe ($\text{Chi}^2=1,16$; $p=0,56$) nachgewiesen werden. Auch beim Vergleich der Differenzen nach Sport versus vor Sport ($\text{Chi}^2=1,64$; $p=0,44$) und nach Ruhe versus vor Ruhe ($\text{Chi}^2=0,96$; $p=0,62$) war kein signifikanter Gruppenunterschied feststellbar.

Im paarweisen Gruppenvergleich mittels Mann Whitney Test konnte kein signifikanter Unterschied zwischen MD und SFD versus KG sowie zwischen den Patientengruppen bei IL-1 RA nachgewiesen werden. Im Wilcoxon Test für verbundene Stichproben konnte in der Gruppe MD und KG kein signifikanter Unterschied nach versus vor der Intervention Sport / Ruhe beziehungsweise der jeweiligen Differenzen festgestellt werden. In der Gruppe SFD zeigte der Vergleich von IL-1RA nach versus vor Sport einen tendenziell signifikanten Unterschied ($Z=-1,61$; $p=0,1$). Die Intervention Ruhe sowie die Analyse der Differenzen zeigte keinen signifikanten Unterschied. Der Vergleich der Werte nach den Interventionen Sport und Schonung zeigte in keiner Gruppe einen signifikanten Unterschied.

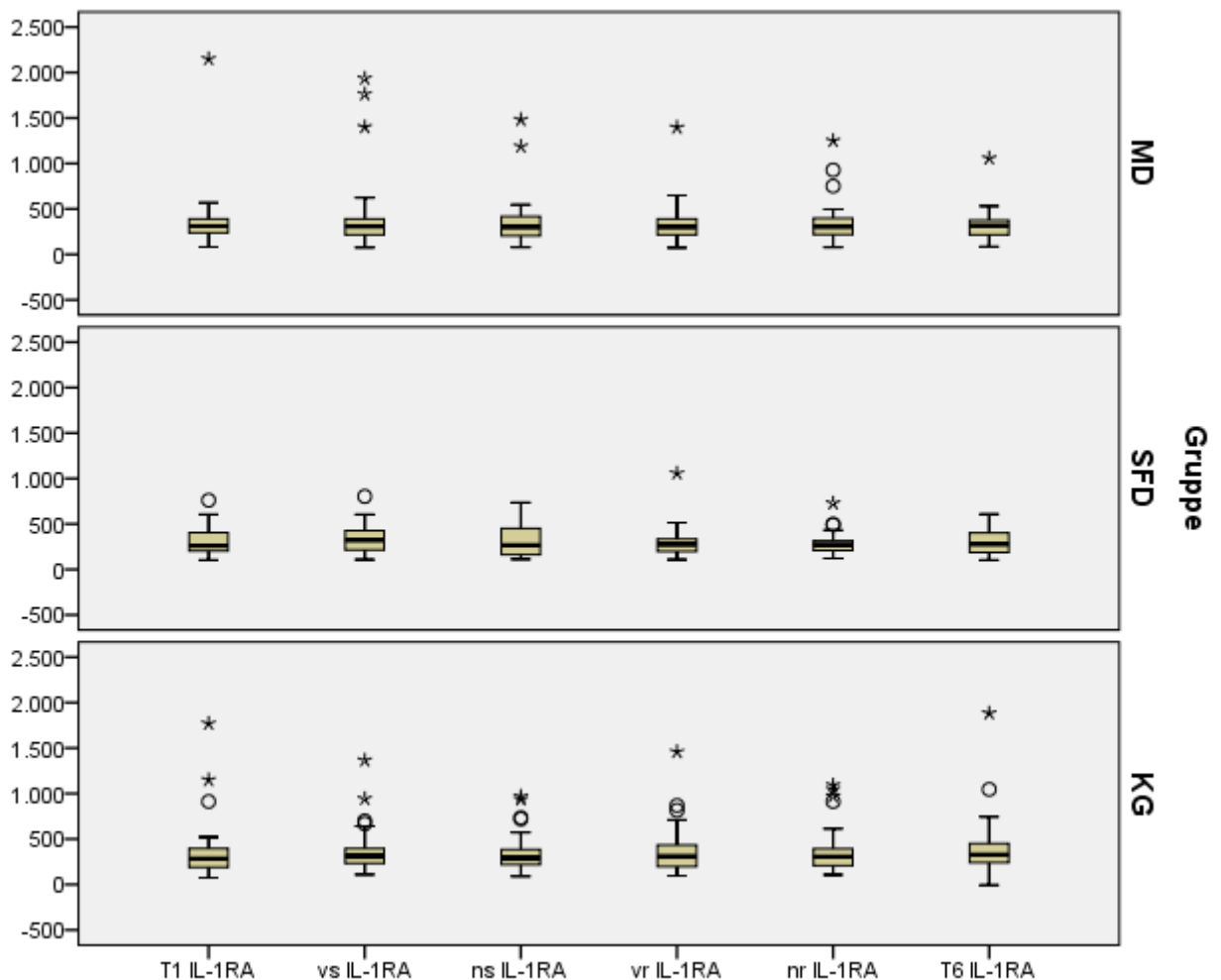


Diagramm 18: Interleukin 1 Rezeptorantagonist im 12-wöchigen Studienverlauf (inklusive Intervention)

4.5.4.2 Interleukin 6 (IL-6)

Tabelle 21: Deskriptive Statistik von Interleukin 6: Vergleich der Interventionen

IL-6 (pg/ml)	Intervention	Mittelwert	Vergleich (MW)	Differenz ns-vs/nr-vr	Vergleich (Differenz)
MD	Basiswert (n=37)	1,29±0,90			
	Sport (n=37)	1,71±2,04	Z=-1,48; p=0,1	-0,19	p>0,05
	Ruhe (n=38)	1,22±0,80		0,10	
KG	Basiswert (n=45)	1,51±1,58			
	Sport (n=47)	1,34±1,41	p>0,05	-0,13	p>0,05
	Ruhe (n=47)	1,46±2,13		-0,02	
SFD	Basiswert (n=26)	1,51±2,11			
	Sport (n=26)	1,41±1,98	Z=-1,71; p=0,09	-0,11	p>0,05
	Ruhe (n=25)	1,60±2,12		-0,05	

Beim Gruppenvergleich mittels Kruskal Wallis Test konnte kein signifikanter Unterschied bei Interleukin 6 nach Sport ($\chi^2=2,81$; $p=0,25$) und nach Ruhe ($\chi^2=1,94$; $p=0,38$) festgestellt werden. Die Analyse eines Gruppenunterschiedes zwischen den Differenzen nach Sport versus vor Sport ($\chi^2=0,46$; $p=0,80$) zeigte auch keinen signifikanten Unterschied. Beim Vergleich der Differenz Interleukin 6 nach Ruhe versus vor Ruhe bestand ein tendenzieller Gruppenunterschied ($\chi^2=4,40$; $p=0,1$).

Beim paarweisen Gruppenvergleich der Differenz Interleukin 6 nach Ruhe versus vor Ruhe, mittels Mann Whitney Test zeigte sich ein nahezu signifikanter Unterschied zwischen MD und KG ($Z=-1,92$; $p=0,055$). Auch der Gruppenvergleich nach der Intervention Sport wies ein tendenziell signifikantes Ergebnis auf ($Z=-1,50$; $p=0,1$). Der paarweise Gruppenvergleich von SFD und KG ließ keinen signifikanten Gruppenunterschied feststellen. Beim Vergleich der Patientengruppen zeigte sich ein tendenziell signifikanter Unterschied in der Differenz nach Ruhe versus vor Ruhe IL-6 ($Z=-1,62$; $p=0,1$).

Im Wilcoxon Test für verbundene Stichproben konnte beim Vergleich nach Ruhe versus vor Ruhe IL-6 in der Gruppe MD ein tendenziell signifikanter Unterschied festgestellt werden ($Z=-1,85$; $p=0,06$). Auch beim Vergleich von nach Ruhe versus nach Sport zeigte sich ein tendenziell signifikantes Ergebnis ($Z=-1,48$; $p=0,1$). In den Gruppen SFD und KG bestand kein signifikanter Unterschiede beim Vergleich vor versus nach der Intervention Sport/Ruhe sowie den jeweiligen Differenzen, und dem Vergleich der Werte nach den jeweiligen Interventionen. Jedoch zeigte sich in der Gruppe SFD beim Vergleich von IL-6 nach Ruhe versus nach Sport ein tendenziell signifikantes Ergebnis ($Z=-1,71$; $p=0,09$).

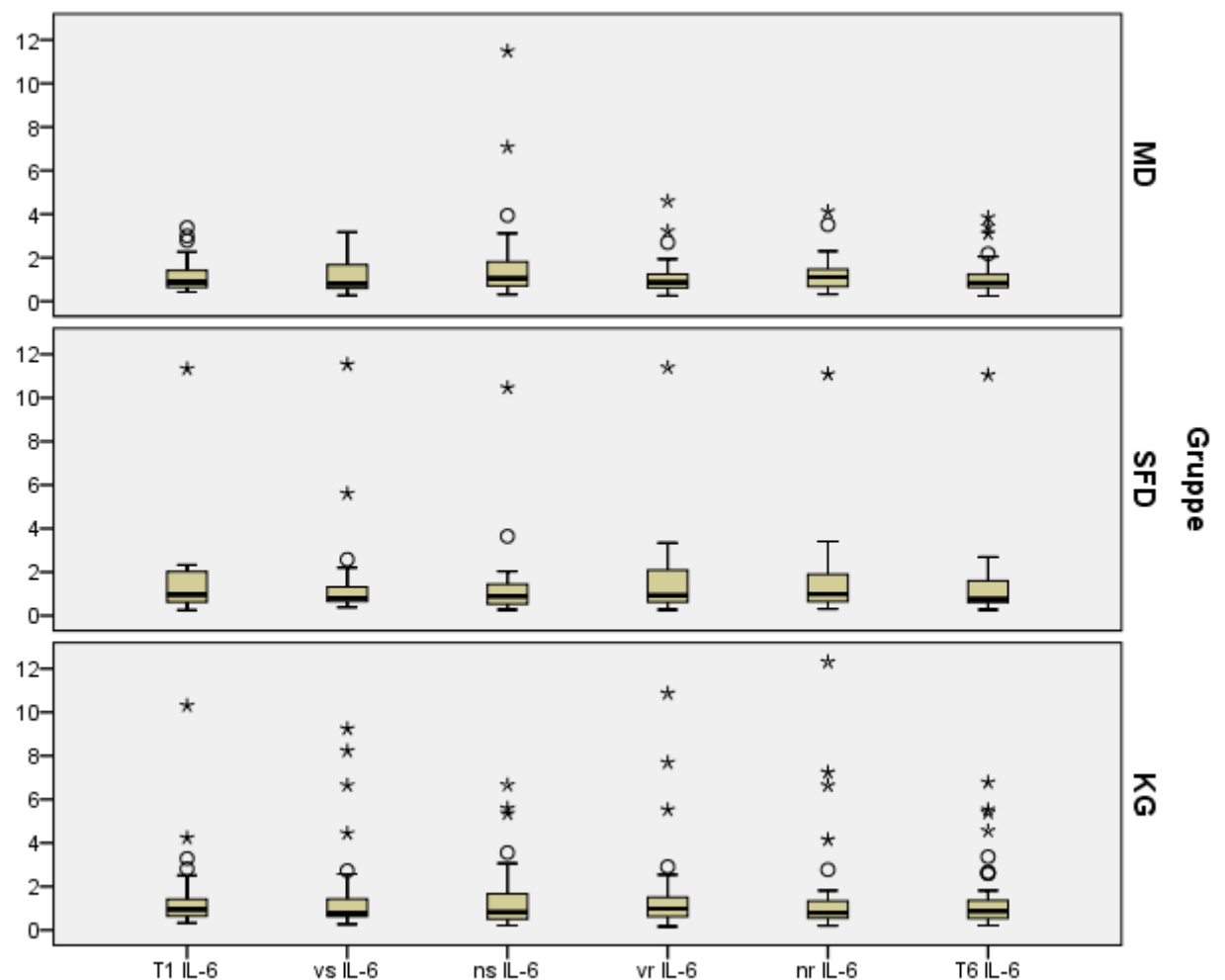


Diagramm 19: IL-6 im 12-wöchigen Studienverlauf (inklusive Interventionen)

4.5.4.3 Tumornekrosefaktor α (TNF- α)

Tabelle 22: Deskriptive Statistik von TNF- α : Vergleich der Interventionen

TNF- α (pg/ml)	Intervention	Mittelwert	Vergleich (MW)	Differenz ns-vs/ nr-vr	Vergleich (Differenz)
MD	Basiswert (n=37)	1,48±0,47	p>0,05		p>0,05
	Sport (n=38)	1,55±0,70		-0,07	
	Ruhe (n=38)	1,46±0,48		-0,04	
KG	Basiswert (n=45)	1,42±0,64	p>0,05		p>0,05
	Sport (n=47)	1,30±0,48		-0,05	
	Ruhe (n=47)	1,33±0,49		-0,12	
SFD	Basiswert (n=26)	1,45±0,69	p>0,05		p>0,05
	Sport (n=26)	1,60±1,38		0,15	
	Ruhe (n=25)	1,51±0,75		0,02	

Beim Kruskal Wallis Test konnte kein signifikanter Unterschied für Tumornekrosefaktor α nach Ruhe ($\text{Chi}^2=1,87$; $p=0,39$) gezeigt werden. Nach Sport zeigte sich für Tumornekrosefaktor α ein tendenzieller Gruppenunterschied ($\text{Chi}^2=4,83$; $p=0,09$).

Beim Vergleich der Differenzen von Tumornekrosefaktor α nach versus vor Sport ($\text{Chi}^2=1,27$; $p=0,53$) und nach Ruhe versus vor Ruhe ($\text{Chi}^2=0,94$; $p=0,62$) konnte kein signifikanter Gruppenunterschied nachgewiesen werden.

Im paarweisen Gruppenvergleich von MD und KG mittels Mann Whitney Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei Tumornekrosefaktor α nach Sport ($Z=-2,26$; $p=0,024$). Im paarweisen Gruppenvergleich zwischen SFD und KG sowie zwischen den Patientengruppen bestanden keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Im Wilcoxon Test für verbundene Stichproben zeigte sich in der Gruppe MD beim Vergleich von nach versus vor Sport Tumornekrosefaktor alpha ein tendenzieller Unterschied ($Z=-1,62$; $p=0,11$). In den Gruppen SFD und KG konnte der Wilcoxon Test keine signifikanten Unterschiede zwischen nach versus vor der Intervention Sport / Ruhe, sowie den jeweiligen Differenzen zeigen.

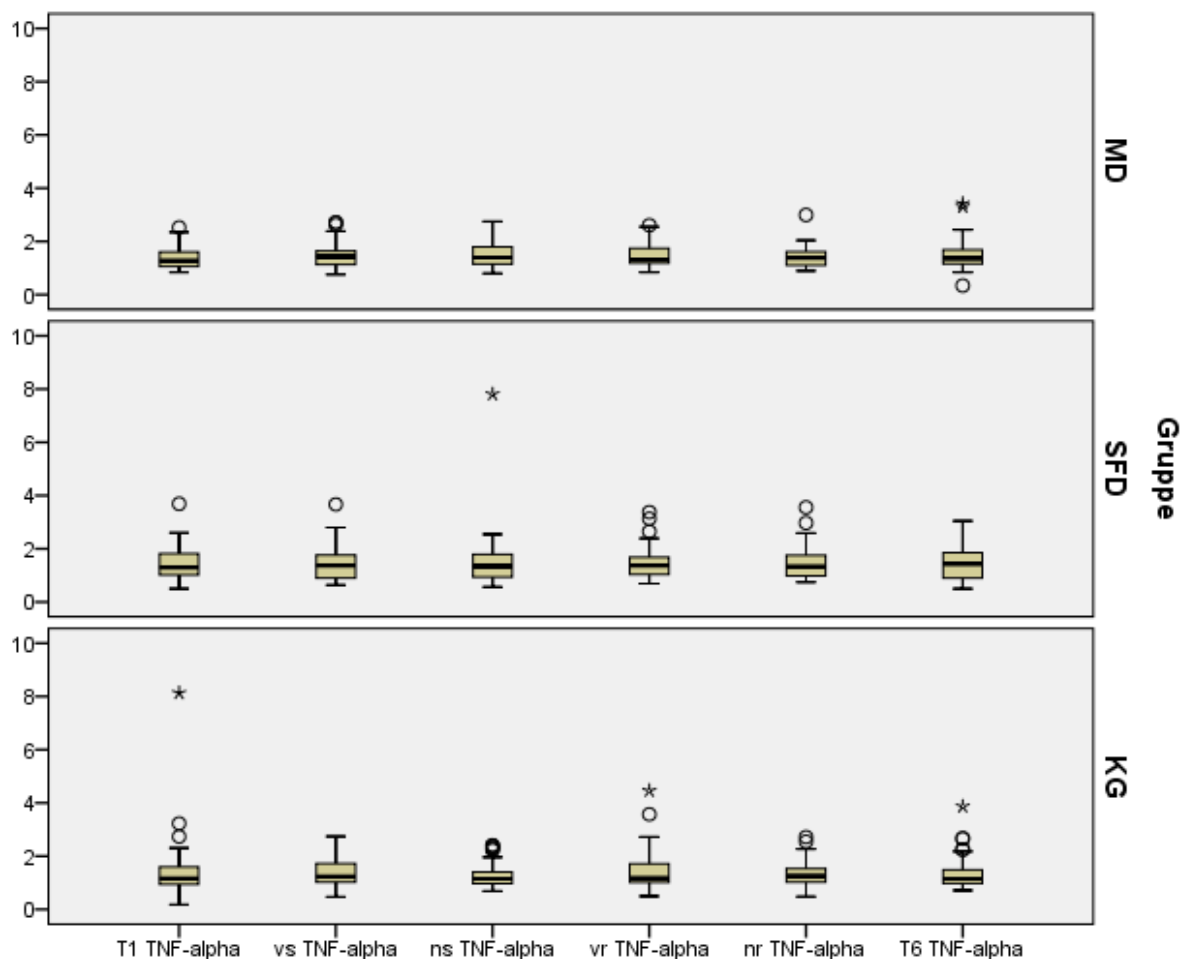


Diagramm 20: TNF- α im 12-wöchigen Studienverlauf (inklusive Intervention)

4.6 Korrelationen

4.6.1 Korrelationen zwischen biologischen Parametern und Ergebnissen der Psychometrik

Zur Evaluation, ob ein Zusammenhang zwischen biologischen Parametern und psychometrischen Testergebnissen besteht, erfolgte eine Korrelationsanalyse der untersuchten Neurotransmitter und Zytokine mit BDI, SCL-90-R, SOMS-7, und TICS-K.

Bei MD fanden sich signifikante Korrelationen am Messzeitpunkt 1 zwischen SCL-90-R und IL-6 ($p = 0,008$) und am Messzeitpunkt 2 zwischen SOMS-7 und 3-HK ($p = 0,001$), KYN ($p = 0,049$), 3-HK/KYN ($p = 0,001$), KYN/TRP ($p = 0,011$) und IL-1 RA ($p = 0,035$).

Bei SFD korrelierte F-Sozu am Messzeitpunkt 1 mit KYN/TRP ($p = 0,014$), SOMS-7 mit IL-6 ($p = 0,022$), TICS-K mit IL-6 ($p = 0,026$) und SCL-90-R mit IL-6 ($p = 0,007$).

In der KG korrelierte am Messzeitpunkt 1 F-Sozu mit 3-HK/KYN ($p = 0,007$), TICS-K mit KYN ($p = 0,001$) und SCL-90-R mit KYN ($p = 0,011$); am Messzeitpunkt 2 korrelierte der BDI mit KYN ($p = 0,008$) und KYNA/KYN ($p = 0,026$); am Messzeitpunkt 3 korrelierte SOMS-7 mit KYNA ($p = 0,046$) und KYNA/KYN ($p = 0,033$); und am Messzeitpunkt 4 korrelierte SCL-90-R mit KYN ($p = 0,046$), TICS-K mit IL-1RA ($p = 0,029$), und BDI mit 3HK ($p = 0,039$) und IL-1 RA ($p = 0,026$). Insgesamt zeigten sich in der gesunden Kontrollgruppe mehr Korrelationen zwischen psychometrischen und biologischen Parametern.

Allerdings zeigte sich in keiner der Gruppen ein persistierender Zusammenhang zwischen einem biologischem Parameter und der psychometrischen Testung.

4.6.2 Korrelationen biologischer und soziodemographischer Parameter

Um mögliche Störfaktoren zu eruieren wurde eine Korrelationsanalyse zwischen biologischen und soziodemographischen Parametern durchgeführt.

Hierbei verglichen wir die Basismittelwerte der untersuchten Zytokine und Tryptophanmetabolite mit häufig postulierten Störvariablen wie Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Medikation und Fitnesslevel.

Hierbei zeigten sich Unterschiede zwischen den Patientengruppen und der gesunden Kontrollgruppe.

In der KG, der größten Gruppe, zeigte das Alter einen stärkeren, wenn auch nicht signifikanten Effekt, auf den Kynureninstoffwechsel. Weiterhin beeinflusste der Raucherstatus die Zytokine deutlicher als in den Patientengruppen.

In der Gruppe MD wurde der Kynureninmetabolismus signifikant durch die Proteinaufnahme beeinflusst. Weiterhin zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen Alter und Tryptophanspiegel, sowie Alter und Kynurenin zu Tryptophan Ratio. In beiden Patientengruppen zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen Kynurenin und BMI.

In der SFD Gruppe zeigten sich weiterhin signifikante Korrelationen zwischen BMI und der Kynurenin/Tryptophan Ratio, IL-1RA sowie IL-6. Ebenso zeigte sich bei SFD eine signifikante Korrelation zwischen Alter und Kynureninspiegel. In der Gruppe MD zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen Antidepressivaeinnahme und dem TNF- α Spiegel. In der Gruppe SFD zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen Antidepressivaeinnahme und Parametern des Kynureninstoffwechsels, wie Kynurenin, 3-Hydroxykynurenin und Kynureninsäure.

Tabelle 23: Korrelationen zwischen biologischen und soziodemographischen Parametern

		3-OHK	5-HIAA	KYN	KYNA	TRP	IL-1RA	IL-6	TNF- α	KYNA/KYN	3HK/KYN	KYN/TRP
MD	Alter	,041	,184	,122	,309	"-0,32 *	-,016	,075	,185	,269	-,019	0,34 *
	Geschlecht	-,232	0,38 *	,162	,021	,167	-,309	,015	,052	,047	"-0,42 ***	-,026
	Raucher	,097	,145	-,008	,019	-,164	-,055	-,165	,170	-,014	,031	,092
	BMI	,272	,000	0,53 **	-,002	-,008	-,033	,192	,148	-,184	,062	,259
	FFKA-Summe	"-0,33 *	0,33 *	-,075	,177	-,048	-,232	-,175	,128	,257	-,225	,045
	Protein Aufnahme	,146	-,129	0,53 **	,200	0,37 *	-,028	,011	0,36 *	,052	-,274	-,018
	Kontrazeptiva	,113	,052	0,45 **	,239	-,065	-,084	,006	,200	,084	-,181	0,35 *
	Antidepressiva	,064	,206	-,039	-,010	-,117	,138	,169	0,36 *	-,003	-,032	,077
SFD	Alter	,217	,298	0,49 *	,363	-,255	,108	,289	-,139	,051	,096	0,64 **
	Geschlecht	-,084	-,305	-,110	-,156	,012	-,195	,110	,341	,000	-,260	-,146
	Raucher	,144	,076	,242	-,045	-,050	,284	0,41 *	,085	-,333	-,076	,227
	BMI	,382	,049	0,50 *	,390	-,064	0,43 *	0,43 *	,212	,125	,331	0,50 *
	FFKA-Summe	-,078	-,274	,100	,028	,247	,151	,038	,222	,073	-,008	-,117
	Protein Aufnahme	,036	,005	,147	,067	-,144	"-0,51 **	-,140	,049	,098	-,013	,156
	Kontrazeptiva	,158	,061	,180	0,52 *	-,401	-,040	,100	,000	0,52 *	,206	0,48 *
	Antidepressiva	0,57 **	-,139	0,59 **	0,53 *	,043	,307	,384	,188	,094	0,51 *	0,49 *
KG	Alter	0,45 **	0,34 *	0,47 **	,110	"-0,43 ***	,183	0,32 *	-,079	,032	0,33 *	0,55 **
	Geschlecht	-,023	-,083	,058	,186	,185	-,211	-,214	-,032	,140	-,116	-,162
	Raucher	-,180	,073	-,061	-,041	-,132	"-0,47 **	"-0,38 **	"-0,32 **	,037	-,180	,045
	BMI	0,50 **	,181	,272	,253	-,122	,204	0,39 **	-,092	,208	0,48 **	,235
	FFKA-Summe	-,002	,179	,146	,122	,096	,036	,001	,088	,142	-,073	-,055
	Protein Aufnahme	-,065	-,106	-,168	,014	,152	-,032	-,235	-,160	,064	-,006	-,272
	Kontrazeptiva	,204	,130	,315	,196	-,061	-,002	-,080	-,027	,098	,050	,233
	Antidepressiva	

Legende: Signifikanzniveau: <0.05 * und <0.01 **; Korrelationskoeffizient: r

5 *Diskussion*

Im Rahmen dieser Studie wurden psychobiologische Parameter bei Patienten mit Depression oder somatoformer Störung mit den Parametern gesunder Kontrollprobanden verglichen.

Es wird davon ausgegangen, dass die bisher beobachteten psychobiologischen Besonderheiten bei Depression und somatoformer Störung zum Teil in Zusammenhang mit der körperlichen Inaktivität stehen, die bei diesen Erkrankungen typischerweise vorliegt. Demgegenüber bestehen Befunde, dass sich körperliche Aktivität positiv auf das Neurotransmitter- und Zytokinsystem auswirkt. Aus diesem Grund postulierten wir, dass eine Steigerung des körperlichen Aktivitätsniveaus zu einer Normalisierung auffälliger psychobiologischer Parameter führen könnte und im Gegensatz dazu körperliche Inaktivität möglicherweise zu einer Verstärkung der psychobiologischen Auffälligkeiten führt.

Zur Prüfung dieser Hypothesen führten wir eine 12-wöchige klinisch experimentelle Studie mit zwei Interventionen, jeweils eine Woche gesteigerte körperliche Aktivität und eine Woche körperliche Schonung durch. An den einzelnen Messzeitpunkten erfolgte jeweils ein Gruppenvergleich in Bezug auf monoaminerge und immunologische Laborparameter, sowie psychometrische Untersuchungen. Des Weiteren wurden die Messungen ohne Intervention mit den Messungen nach den Interventionen Sport respektive Inaktivität innerhalb der Gruppen, sowie zwischen den Gruppen verglichen.

Ein weiteres Ziel des Studienkonzeptes war es, die bisherigen therapeutischen Erfolge bei MD und SFD durch sportliche Aktivität zu bestätigen. Dies ist insofern von Bedeutung, da ein nicht unbeträchtlicher Teil von Patienten mit MD nicht auf die klassische Psychopharmakotherapie anspricht und insbesondere den Patienten mit SFD unzureichende therapeutische Möglichkeiten zur Verfügung stehen. Eine mögliche Ursache hierfür könnte die Tatsache sein, dass bisher nicht alle pathophysiologischen Komponenten der untersuchten Krankheitsbilder erfasst werden konnten.

Ergänzend wurde untersucht, inwiefern ein Zusammenhang zwischen biologischen Parametern und Krankheitsschwere besteht. Hierfür wurden Korrelationen der biologischen Parameter mit psychometrischen Testergebnissen aus BDI, SOMS-7 und SCL-90 gerechnet. Da es Hinweise auf Zusammenhänge zwischen biologischen Parametern und soziodemographischen Merkmalen wie Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Ernährung, BMI, sowie sportlicher Aktivität gibt, wurden diese mittels Korrelationsanalysen untersucht.

5.1 Repräsentativität der Studienpopulation

Um einen validen Vergleich der einzelnen Studienpopulationen (MD: n=39, SFD: n=27 und KG: n=51) durchführen zu können, erfolgte eine detaillierte psychiatrische Klassifizierung, sowie eine genaue Erhebung soziodemographischer Variablen.

Eine Überprüfung der Gruppenhomogenität auf Alter, Geschlecht, Schulabschluss, Berufstätigkeit, Raucherstatus und nicht-psychiatrische Pharmaka, sowie BMI und Ernährung zeigte keinen signifikanten Gruppenunterschied.

Die Analyse der Geschlechterverteilung in der Gesamtpopulation wies mit 65,8% ein deutliches Überwiegen des weiblichen Geschlechtes auf, welches sich auch in den jeweiligen Probandengruppen widerspiegelte. Diese Beobachtung deckt sich mit dem Geschlechtsverhältnis in der klinischen Realität, da sowohl bei SFD, als auch bei MD, überwiegend das weibliche Geschlecht betroffen ist (Rief et al., 2001a).

Als mögliche Ursachen für das Geschlechterungleichgewicht zugunsten von Frauen wurden eine geringere Schmerztoleranz, eine höhere Schmerzsensibilität im Zyklusverlauf und ein erhöhtes Risiko geschlechtsspezifischer Traumaerfahrungen postuliert (Kapfhammer, 2008).

Bezüglich der Schulbildung repräsentiert die vorliegende Studienpopulation mit einem (Fach-) Abitur Anteil von 79,8% nicht das tendenziell eher erniedrigte Bildungsniveau bei MD und SFD (Hiller et al., 2006). Als mögliche Ursache für das erhöhte Bildungsniveau in unserer Studie gibt es verschiedene Einflussfaktoren. Einerseits erfolgte die Rekrutierung im Umfeld der Universitäten (Marburg, München), andererseits ist davon auszugehen, dass das Studiendesign mit komplexem psychoneuroimmunologischem Hintergrund eher Probanden mit erhöhtem Bildungsniveau ansprach.

Um Beeinflussungen biologischer Parameter möglichst gering zu halten, wurde initial versucht nur Patienten ohne Psychopharmakaeinnahme einzuschließen (Kiecolt-Glaser, 2002). Dies konnte jedoch aufgrund einer dadurch zu geringen Studienpopulation nicht verwirklicht werden, so dass schließlich Patienten mit seit längerem stabil eingestellten Dosen an Psychopharmaka eingeschlossen wurden. Beim Vergleich der Patientengruppen im Hinblick auf die Psychopharmakaeinnahme zeigte sich letztendlich kein signifikanter Unterschied (23% bei MD und 14,8% bei SFD).

Bei der Erfassung der bisherigen körperlichen Aktivität vor Studienbeginn konnte festgestellt werden, dass zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied in Bezug auf eine bisherige regelmäßige sportliche Aktivität vorlag ($p=0,003$).

Am aktivsten waren die Teilnehmer der KG, am wenigsten aktiv waren Patienten der MD Gruppe, die Gruppe SFD lag dazwischen. Dies ist auch konkordant mit Vorstudien, die eine verminderte körperliche Aktivität bei psychiatrisch erkrankten Menschen zeigen konnten (Richardson et al., 2005). Das körperliche Aktivitätsniveau ist ein bedeutender Faktor, da Sport psychobiologische Parameter, die in der Ätiopathogenese psychiatrischer Erkrankungen beteiligt sind, beeinflussen kann (Eyre and Baune, 2012).

Eine weitere wichtige Komponente bei psychiatrischen Erkrankungen sind Störungen des Schlafverhaltens. Dementsprechend zeigte sich beim Vergleich der Probandengruppen in den Patientengruppen signifikant vermehrt nächtliches Erwachen ($p=0,03$), sowie eine verlängerte Latenz, erneut einzuschlafen. Dies entspricht der bisherigen These zu Störungen des Schlafverhaltens bei psychischen Erkrankungen (Möller et al., 2009).

5.2 Gruppenvergleich ohne Intervention

Sowohl bei MD als auch bei SFD werden neben psychischen Auffälligkeiten auch biologische Besonderheiten beschrieben.

Entsprechend bisheriger Studienergebnisse besteht bei MD im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ein proinflammatorischer Immunstatus mit Erhöhung von TNF- α und IL-6 (Dowlati et al., 2010; Howren et al., 2009; Leonard, 2010; Leonard and Myint, 2009).

Es wird davon ausgegangen, dass diese neuroinflammatorischen Mediatoren bei Depression mit verschiedenen Stoffwechselwegen interagieren. Zentrale Komponente ist hierbei eine Dysregulation im Monoaminsystem. Als Bindeglied dieser komplexen Interaktionen zwischen Zytokinen und Neurotransmittermetabolismus wird hierbei die IDO, das Schlüsselenzym des Kynureninstoffwechsels, postuliert.

Bisherige Studien konnten bei MD eine verstärkte IDO Aktivität mit serotonerger Defizit, erniedrigtem Serum Tryptophan und erhöhter Tryptophan Verstoffwechselung mit erhöhter Kynurenin zu Tryptophan Ratio zeigen (Myint et al., 2007). Dieser Stoffwechselweg wird über sein Schlüsselenzym, die IDO, durch pro- und antiinflammatorische Substanzen reguliert. (Chen and Guillemin, 2008).

Des Weiteren wird auch postuliert, dass die Endprodukte des Kynureninmetabolismus bedeutend in die Pathophysiologie der Depression involviert sind. Einerseits wird Kynurenin in den neurotoxischen Metaboliten 3-OH-Kynurenin verstoffwechselt, andererseits in den neuroprotektiven Metaboliten Kynureninsäure. Durch den proinflammatorischen Status bei MD wird von einer Dysregulation im Kynureninstoffwechsel mit Überwiegen der neurotoxischen Metabolite, sowie einer Überaktivierung des NMDA Rezeptor Agonismus mit glutamaterger Hyperfunktion ausgegangen (Myint et al., 2009).

Weiterhin bestehen Interaktionen zwischen Neurotransmitterstoffwechsel und zellulärem Immunsystem. So konnten in vitro Studien zeigen, dass Serotonin die Zytokin Produktion von natürlichen Killerzellen und Makrophagen regulieren kann, und möglicherweise dadurch das Immunsystem beeinflusst (Jonsdottir, 2000).

In diesem Zusammenhang wurde auch eine Assoziation zwischen erhöhten TNF- α Spiegeln und einer vermehrten Expression und Aktivität des 5 HT Transporters beschrieben, was möglicherweise mit einer verminderten synaptischen Aktivität von Serotonin zusammenhängt (Irwin and Miller, 2007).

Da bisher erst wenige psychobiologische Untersuchungen zu SFD durchgeführt worden sind und auch bei MD die Ätiopathogenese noch nicht vollständig geklärt ist, war eines unserer Ziele, bestehende psychobiologische Befunde zu replizieren und zu erweitern (Maes et al., 2011a; Rief et al., 2004). In bisherigen Studien bestehen Hinweise, dass bei Patienten mit Somatisierung eine verminderte T-Lymphozytenaktivität mit reduzierter IL 6 Produktion und eine verstärkte Monozyten Aktivierung mit erhöhtem Interleukin 1 Rezeptorantagonisten Spiegel bestehen (Pedrosa G. et al., 2007). Auch werden bei somatoformen Störungsbildern Assoziationen zwischen dem Zytokinsystem und dem Tryptophanmetabolismus beschrieben (Dantzer, 2005).

5.2.1 Stabilität der Parameter im 12-wöchigen Studienverlauf

Basis für einen validen Gruppenvergleich sind stabile biologische Parameter ohne signifikante Schwankungen. Bei einem Nachweis von Stabilität kann somit auch ein Mittelwert zwischen den einzelnen Messzeitpunkten ohne Interventionen gebildet werden.

Zur Analyse wurden der Friedman Test verwendet und Korrelationen zwischen den Messzeitpunkten in den einzelnen Gruppen berechnet.

Mittels Friedman Test und Korrelationsanalyse konnte nachgewiesen werden, dass bei den untersuchten Parametern, Tryptophan, 5-Hydroxyindolessigsäure, Kynurenin, Kynureninsäure, 3-Hydroxykynurenin, IL-6, IL-1RA und TNF- α , in keiner Gruppe signifikante Schwankungen auftraten. Somit kann von stabilen und gut vergleichbaren Parametern ausgegangen werden.

Stabile Werte für Zytokine wie IL-6 und TNF- α zeigten sich auch bei einer Beobachtung von psychisch gesunden Frauen innerhalb eines Zeitraums von 3-Jahren. Die simultane Untersuchung von Neurotransmittern und Zytokinen über einen Zeitraum von 12 Wochen, bei MD und SFD, ist eine Besonderheit dieser Studie, da nahezu alle bisherigen Studien im psychiatrischen Bereich Querschnittsstudien sind (Kaplan et al., 2007, Valkanova et al., 2013).

Mittels der longitudinalen Betrachtung können somit die Stabilität und die Zusammenhänge mit dem psychischen Befinden deutlich besser repräsentiert werden. Des Weiteren können auf diese Weise Fluktuationen der untersuchten biologischen Parameter in den Patientengruppen als mögliche Ursache für divergente Studienergebnisse vernachlässigt werden. Dieser Sachverhalt ist auch bei der Beurteilung bisheriger und künftiger Studienergebnisse von Bedeutung.

5.2.2 Gruppenunterschiede im Tryptophanmetabolismus

Eine Hauptfragestellung der Studie bestand darin, einen Gruppenunterschied im Tryptophanmetabolismus zwischen MD, KG und SFD zu eruieren. Um einen validen Gruppenvergleich zu erreichen wurde aus den vier Messungen ohne Intervention, die innerhalb des 12-wöchigen Studienverlaufs alle 4 Wochen stattfanden, ein Mittelwert gebildet.

Pathophysiologischer Hintergrund sind die Neurotransmitterdysregulationen bei MD und SFD (siehe oben). Die Neurotransmitterspiegel werden multipel beeinflusst. Einerseits, durch die Verfügbarkeit der Ausgangssubstanz Tryptophan, andererseits durch den Transport über die Blut-Hirn-Schranke, aber auch über die Konzentration proinflammatorischer Zytokine, die die Verstoffwechselung beeinflussen. (Schiepers et al., 2005).

Bei der essentiellen Aminosäure **Tryptophan**, der Ausgangssubstanz von Serotonin, konnte kein signifikanter Gruppenunterschied gezeigt werden, jedoch zeigte sich die nominell niedrigste Tryptophankonzentration in der Gruppe SFD. Dieses Ergebnis konnte die bisherige Hypothese von erniedrigten Tryptophankonzentrationen bei MD nicht untermauern (Maes et al., 2012). Jedoch tendieren unsere Ergebnisse zu niedrigeren Tryptophanspiegeln bei SFD im Vergleich zu MD (nicht signifikant). Da die Gruppe SFD die kleinste Probandenanzahl aufwies, reichte möglicherweise die Power unserer Testes nicht aus, um eine signifikante Tryptophanerniedrigung bei SFD (Rief et al., 2004) zu bestätigen.

Entgegen bestehender Vorbefunde, bei assoziierten Erkrankungen, wie Chronischem Erschöpfungssyndrom und Fibromyalgie, konnten wir auch keine geschlechterabhängigen Differenzen im Serotoninmetabolismus bei SFD eruieren (Weaver et al., 2010).

Bei der Interpretation unserer Ergebnisse im Vergleich dazu, ist jedoch zu beachten, dass die Blutabnahme in der oben erwähnten Studie nüchtern stattfand und sich die Patienten im stationären Umfeld befanden. In unserer Studie fand die Blutabnahme nicht nüchtern und ohne feste Vorgabe bezüglich der Nahrungszufuhr statt. Allerdings entsprechen die von uns gewählten Umgebungsbedingungen eher der Realität (statistisch gesehen im Sinne einer höheren ökologischen Validität).

Weiterhin muss berücksichtigt werden, dass in unserer Studie eine stabile Medikation mit Psychopharmaka kein Ausschlusskriterium darstellte. Allerdings wurde versucht, die hierdurch entstehenden Veränderungen mittels Korrelationsanalysen und Subgruppenvergleichen zu eruieren.

Zur Bestimmung der Bioverfügbarkeit von Serotonin wurde dessen Abbauprodukt **5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA)** bestimmt. Die Serotoninkonzentration im Serum wurde als Referenzwert gemessen, jedoch nicht in die Berechnungen miteinbezogen, da die Thrombozyten bei der Gerinnung Serotonin freisetzen (Huppelsberg Jens, 2009), und so die Ausgangskonzentration verfälscht gemessen werden würde.

Die Serotoninkonzentration ist von zentraler Bedeutung, da Defekte im Serotoninmetabolismus sowohl bei der Pathophysiologie der Depression, als auch bei SFD eine wichtige Rolle spielen. Beim Gruppenvergleich von 5-HIAA in der Gesamtgruppe zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied, jedoch erniedrigte, wenn auch nicht signifikante Werte in der Gruppe MD. Aufgrund von Vorstudien, die Unterschiede im Neurotransmittermetabolismus bei Frauen im Vergleich zu Männern feststellen konnten (Rief et al., 2004), erfolgte ein Gruppenvergleich von 5-HIAA in der Subgruppe Frauen.

Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich des Serotoninabbauprodukts 5-HIAA beim paarweisen Gruppenvergleich in der Subgruppe Frauen mittels Man Whitney Test, zwischen MD und KG ($z=-2,3$; $p=0,021$), sowie zwischen MD und SFD ($z=-2,20$; $p=0,03$). Zwischen SFD und KG konnte kein signifikanter Gruppenunterschied ($z=-0,57$; $p=0,57$) nachgewiesen werden. Da pathophysiologisch bei Depression von einem Serotonindefizit ausgegangen wird, entspricht die erniedrigte Konzentration von 5-HIAA bei MD den Vorbefunden (Muller and Schwarz, 2006).

Ebenso wie bei der Ausgangssubstanz Tryptophan zeigten sich auch in den Abbauprodukten des **Kynureninstoffwechsels**, Kynureninsäure und 3-Hydroxykynurenin keine signifikanten Gruppenunterschiede. Somit konnten wir bei MD die vorbeschriebene vermehrte Tryptophanverstoffwechselung mit einer erhöhten Ratio von KYN zu TRP, die im Zusammenhang mit einer vermehrten IDO Stimulation, durch proinflammatorische Zytokine beschrieben wird, nicht bestätigen (Capuron et al., 2002). Auch Vorbefunde eines Überwiegens des neurotoxischen Stoffwechselweges, mit einer erhöhten Ratio von 3-HK zu KYN und einer verminderten Ratio von KA zu KYN konnte bei MD nicht bestätigt werden (Eyre and Baune, 2012). Ebenso konnte die verminderte Tryptophankonzentration bei MD im Vergleich zu KG, sowie die damit verbundene erhöhte Kynurenin zu Tryptophan Ratio bei MD im Vergleich zu KG nicht bestätigt werden. Auch die Ratio 3-Hydroxykynurenin zu Kynurenin als Kennzahl für den neurotoxischen Stoffwechselweg wies keinen signifikanten Gruppenunterschied auf.

Entsprechend unserer Ergebnisse existieren jedoch auch Studien, die kein Überwiegen neuroprotektiver oder neurotoxischer Kynureninmetaboliten feststellen konnten (Hughes et al., 2012).

In der Gruppe SFD zeigten sich nominell niedrigere Kynureninsäurewerte (neuroprotektiv) und höhere 3-Hydroxykynureninwerte (neurotoxisch) als in den übrigen Gruppen. Dementsprechend wies auch die Ratio Kynurenin zu Tryptophan, als Marker für die Tryptophan Verstoffwechselung, und somit die IDO Aktivität höhere, wenn auch nicht signifikante Werte bei SFD, im Vergleich zu MD und KG auf. Diese Befunde könnten somit möglicherweise auf eine vorbeschriebene Dysregulation im Kynureninstoffwechsel bei SFD hinweisen (Maes, 2011).

In der Gruppe MD zeigten sich nominell erniedrigte Kynureninspiegel, jedoch ohne statistische Signifikanz. In einer Veröffentlichung von Daten aus dem Studienpool zeigten sich bei geringfügig veränderter Probandenanzahl, und aufgrund der Fragestellung veränderter statistischer Auswertung (Verwendung von 3 Messzeitpunkten, fehlende Mittelung der Werte, sowie Schätzung fehlende Werte) Hinweise auf signifikant erniedrigte Kynureninspiegel bei MD (Hennings, 2013).

Aufgrund von Hinweisen, dass Interaktionen des Kynureninstoffwechsels mit Medikamenten bestehen können, erfolgte eine Subgruppenanalyse ohne Medikation. In der Subgruppe zeigte die Ratio Kynureninsäure zu Kynurenin signifikant erhöhte Werte bei SFD im Vergleich zu KG. Auch bei MD zeigte sich eine signifikante Erhöhung von Kynureninsäure im Vergleich zu KG. Bei der Interpretation dieser Befunde ist jedoch zu berücksichtigen, dass es sich hierbei um eine Subgruppenanalyse mit sehr kleiner Probandenanzahl handelte und die Beurteilbarkeit somit deutlich eingeschränkt ist. Auch wäre gemäß Vorbefunden eher ein Überwiegen des neurotoxischen Stoffwechselweges zu erwarten gewesen (Lopresti et al., 2014) .

Unsere Ergebnisse konnten Vorbefunde, die bei SFD eine erniedrigte Tryptophankonzentration, eine erhöhte Ratio von Kynurenin zu Tryptophan sowie eine erhöhte Ratio von Kynurenin zu Kynureninsäure zeigten, nicht mit signifikanten Ergebnissen bestätigen (Anderson et al., 2012; Maes et al., 2012). Allerdings wiesen unsere Ergebnisse auf nominell niedrigere Tryptophankonzentrationen, und eine verstärkte IDO Aktivität bei SFD im Vergleich zu MD und KG hin. Anhaltspunkte für eine vermehrte IDO Aktivität wurden auch bei Reizdarmsyndrom, einem der somatoformen Störung assoziierten Krankheitsbild, festgestellt (Fitzgerald et al., 2008).

Leider wies die Gruppe SFD im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen eine geringere Stichprobengröße auf. Möglicherweise reichte aus diesem Grund die Power unseres Testes nicht aus, um ein statistisch signifikantes Ergebnis zu liefern. Ferner ist die Vergleichbarkeit der Studien, vor allem bei SFD, schwierig, da es verschiedene unterschiedlich strenge Klassifikationskriterien (siehe Methodenteil) gibt und in den bisherigen Studien zumeist keine klare Abgrenzung, zu einer häufig komorbide vorliegenden Depression, bei SFD erfolgte.

Aufgrund der vorbeschriebenen proinflammatorischen Stoffwechsellage bei MD, mit erhöhter Konzentration von $\text{TNF-}\alpha$, wäre bei MD eine erhöhte IDO Aktivität, mit erhöhter Konzentration der Ratio Kynurenin zur Tryptophan zu erwarten gewesen (Maes et al., 2012). Des Weiteren ist von einer verminderten Produktion von Kynureninsäure bei Depression ausgegangen worden (Muller et al., 2009). Entgegen diesen Befunden konnten wir im Gruppenvergleich keine signifikant erniedrigten Werte für Kynureninsäure und keine erhöhte IDO Aktivität bei MD feststellen. Auch das Verhältnis von Kynureninsäure zu Kynurenin, das den neurotoxischen Stoffwechsel repräsentiert, zeigte nicht den erwarteten signifikanten Gruppenunterschied (Oxenkrug, 2007).

Eine mögliche Ursache für die fehlenden signifikanten Ergebnisse im Tryptophankatabolismus könnte die Zusammensetzung der Depressionsgruppe sein.

In Vorstudien zeigte sich eine erniedrigte Tryptophankonzentration, sowie vermehrt neurotoxische Tryptophanmetabolite insbesondere bei melancholischer Depression, bei einer Vielzahl an psychosomatischen Symptomen und bei Suizidalität (Dantzer et al., 2011; Gabbay et al., 2010; Maes et al., 2012; Rothermundt et al., 2001).

Dies ist insbesondere von Bedeutung, da in unserer Studienpopulation mehrere psychosomatische Symptome, sowie Suizidalität, Ausschlusskriterien waren.

Die Interpretation peripherer biologischer Marker im Hinblick auf psychische Erkrankungen muss insgesamt unter Vorbehalt geschehen, da insbesondere deren Wirkung auf das ZNS berücksichtigt werden sollte.

In diesem Zusammenhang existieren allerdings Befunde, dass der Kynureninstoffwechsel in der Peripherie in gewissem Maße auf die gesamte Pathophysiologie übertragen werden kann (Myint et al., 2012). Dementsprechend konnte auch in einer von Gabbay 2009 durchgeführten Studie, bei Jugendlichen mit Major Depression vom melancholischen Typ, eine positive Korrelationen von Kynurenin und 3-Hydroxyanthranilsäure mit dem zentralen Metaboliten Cholin, einem Marker für Zelldegeneration, nachgewiesen werden (Gabbay et al., 2010).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass bezüglich der untersuchten Neurotransmitter kein spezifisches biologisches Profil für die Gruppe SFD abgeleitet werden kann. Ursächlich hierfür könnte die große Heterogenität im Bereich der somatoformen Störungen sein, sowie die teilweise Therapie mit Psychopharmaka. So waren insgesamt nur 9 Patienten nicht psychopharmakologisch vorbehandelt.

Trotz fehlendem Gruppenunterschied in der Gesamtgruppe bezüglich 5-HIAA, zeigte sich in der Gruppe MD, in der Subgruppe Frauen, eine signifikant erniedrigte Konzentrationen an 5-HIAA, dem Abbauprodukt von Serotonin. Dieser Befund ist konkordant mit der Serotoninmangelhypothese bei Depression, sowie Befunden einer verminderten Serotoninfunktion bei unbehandelten Patienten (Bell et al., 2001). Ferner könnten diese Ergebnisse auch mit der vermehrten Depressionsprävalenz beim weiblichen Geschlecht in Zusammenhang stehen. Dementsprechend konnten Vorstudien auch zeigen, dass die Tryptophan Depletion vor allem bei Frauen zu herabgesetzter Stimmung führt (Bell et al., 2001).

Trotz der in dieser Studie fehlenden signifikanten Ergebnisse bezüglich des Kynureninstoffwechsels, insbesondere in der Gruppe MD, wird dieser in der Pathophysiologie psychiatrischer Erkrankungen von großer Bedeutung bleiben, da er sowohl ein Bindeglied von Neurotransmitter- und Immunstatus ist, als auch genetische Komponenten und Umweltfaktoren miteinbezieht (Oxenkrug, 2010). Auch zeigten sich in der Gruppe SFD Befunde im Kynureninstoffwechsel, die ein Überwiegen des neurotoxischen Stoffwechselwegs vermuten lassen (Anderson et al., 2012; Maes et al., 2012).

5.2.3 Gruppenunterschiede im Zytokinstatus

Sowohl bei MD als auch bei SFD gibt es Hinweise, dass das krankheitstypische Verhalten und Befinden, durch die Produktion proinflammatorischer Substanzen in der Peripherie, die die Produktion zentraler Zytokine durch Makrophagen und Mikroglia stimulieren, beeinflusst wird (Leonard, 2010).

So werden den Zytokinen neben negativen Auswirkungen auf die Stimmung auch körperliche Symptome, sowie Lethargie und Fatigue Symptomatik, wichtige Symptomcharakteristika beider Krankheitsbilder, zugeschrieben (Kiecolt-Glaser and Glaser, 2002). Jedoch wirken die proinflammatorischen Zytokine bei psychischen Erkrankungen nicht isoliert, sondern interagieren mit anderen Neurotransmittersystemen, wie dem Kynureninmetabolismus (siehe oben), der HPA Achse (Schiepers et al., 2005), und den Serotoninrezeptoren (Hughes et al., 2012).

Zur Pathogenese der Depression gibt es zahlreiche Studien, auch auf meta-analytischem Niveau, die einen proinflammatorischen Immunstatus mit erhöhtem IL-6 und TNF- α befürworten (Dowlati et al., 2010). Auch existieren Befunde, dass neben IL-6 auch IL-1RA bei MD erhöht ist (Maes et al., 1997). Entgegen dieser Vorbefunde zeigten sich in unserer Studienpopulation keine signifikant erhöhten Konzentrationen von TNF- α oder IL-1RA in den Patientengruppen.

Eine mögliche Ursache für die fehlenden Gruppenunterschiede bei TNF- α könnte die Tatsache sein, dass in unserer Studienpopulation viele junge Probanden, mit noch wenigen depressiven Episoden, teilgenommen haben, und es Hinweise darauf gibt, dass TNF- α erst nach mehreren Depressionsepisoden ansteigt (Maes et al., 2012). Auch die in Vorbefunden zahlreich und am konsistentesten beschriebenen erhöhten IL-6 Spiegel bei Depression konnten in unserer Studie nicht repliziert werden (Mossner et al., 2007). Dies steht möglicherweise in Zusammenhang mit der teilweise bestehenden antidepressiven Therapie, da diese einen erhöhten IL-6 Spiegel normalisieren kann (Kiecolt-Glaser and Glaser, 2002). Allerdings konnten wir auch in einer Subgruppe ohne psychopharmakologische Medikation keine signifikante IL-6 Erhöhung feststellen.

Des Weiteren kann der Zytokinspiegel durch soziodemographische Parameter wie Alter und Körpergewicht beeinflusst werden. So ist der IL-6 Spiegel bei älteren Probanden und bei steigendem BMI erhöht (Alesci et al., 2005). Dementsprechend zeigten auch die Ergebnisse unserer Korrelationsanalyse einen signifikanten Zusammenhang zwischen IL-6 und BMI. Da in unserer Studie ein hoher Anteil an jungen und normalgewichtigen Probanden bestand, ist dies auch bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Im Gegensatz zu den weitaus häufigeren Studien, die einen proinflammatorischen Status bei MD beschreiben, bestehen auch Studien, die keinen proinflammatorischen Immunstatus nachwiesen. So konnte Kagaya in einer japanischen Population keinen signifikanten Unterschied bei IL-6 und TNF- α zwischen MD und KG zeigen (Kagaya et al., 2001). Auch in einer kürzlich durchgeführten Studie zeigte sich nach Einbeziehung von Kofaktoren keine signifikante IL-6 Erhöhung mehr (Krogh et al., 2014).

Bezüglich der Tatsache, dass die Lebenszeitprävalenz der Depression bei Frauen doppelt so hoch ist wie bei Männern, liegt es nahe, den Zyklus als Einflussfaktor auf biologische Parameter zu prüfen. Hierbei zeigten frühere Studien erhöhte Spiegel von TNF- α in der Lutealphase (2. Zyklushälfte), jedoch ohne Auswirkungen auf andere proinflammatorische Zytokine wie IL-6. Weiterhin wurden auch erhöhte Spiegel von TNF- α bei Frauen im Vergleich zu Männern festgestellt (O'Brien et al., 2007). In unserer Studie zeigten sich jedoch auch im geschlechtergetrennten Subgruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede.

Bezüglich IL-1RA zeigte sich entgegen den Vorbefunden kein erhöhter Spiegel bei MD. Jedoch muss beachtet werden, dass die vermehrte IL-1RA Produktion vor allem bei nicht melancholischer Depression im Vergleich zu melancholischer Depression nachgewiesen wurde, und in unserer Studie diesbezüglich keine Subspezifizierung erfolgte (Irwin and Miller, 2007). Die fehlenden signifikanten Unterschiede bei IL-1RA könnten möglicherweise auch damit in Zusammenhang stehen, dass IL-1RA als Gegenregulation, bei erhöhtem proinflammatorischen Status, mit erhöhter IL-6 Produktion, wirkt und wir in unserer Studie keinen erhöhten proinflammatorischen Status nachweisen konnten (Maes et al., 2012).

Aufgrund des bisher erst geringen Forschungsumfanges zu biologischen Parametern bei SFD besteht noch Uneinigkeit bezüglich des biologischen Status. Einerseits wird davon ausgegangen, dass typische Symptome von SFD, wie ein verstärktes Krankheitsverhalten und eine vermehrte Symptomwahrnehmung, durch eine periphere Immunaktivierung, die sich auf die zerebralen Funktionen auswirkt, beeinflusst werden (Dantzer, 2005). Als periphere Entzündungsmarker bei SFD werden hierbei das akute Phase Protein CRP und IL-6 angeführt. Andererseits existieren auch gegensätzliche Befunde, die einen antiinflammatorischen Immunstatus mit verminderter IL-6 Konzentration zeigen konnten (Rief et al., 2010). In unserer Studie konnten wir weder signifikante IL-6 Erhöhungen, noch Erniedrigungen bestätigen.

Mögliche Störfaktoren beim Gruppenvergleich von IL-6 sind jedoch auch externe und interne Stressfaktoren, wie sie in einer ambulanten Studie schwierig zu kontrollieren sind. So wurden erhöhte proinflammatorische Werte, wie IL-6, insbesondere bei Patienten mit Depression, die unter Schlafstörungen leiden, beobachtet (Irwin and Miller, 2007). Weiterhin wurde eine positive Korrelation von IL-6 mit Adipositas beschrieben (Pedersen et al., 2003). Mögliche Ursachen für erhöhte proinflammatorische Zytokine in Vorstudien können auch soziodemographische Parameter wie Rauchen, ein niedriger sozioökonomischer Status, sowie eine schwarze Hautfarbe sein (Motivala et al., 2005).

Ebenso wie bei IL-6 zeigten sich auch bezüglich TNF- α keine signifikanten Erhöhungen oder Erniedrigungen bei SFD. Auch die in Vorbefunden beschriebene erhöhte Interleukin 1 Rezeptorantagonisten Konzentration (Pedrosa G. et al., 2007) konnten in unserer Studie nicht bestätigt werden. So zeigten unsere Ergebnisse nominell niedrigere, jedoch nicht signifikante Werte von IL-1RA bei SFD im Vergleich zu MD und KG.

Bei einer von unseren Kollegen, im zweiten Studienzentrum Marburg, vorgenommenen statistischen Aufbereitung der Studiendaten zeigte sich in einem kleineren Kollektiv, das bezüglich Ausreißern adjustiert wurde, und in dem Patienten mit transdermaletem Hormonpflaster und Schmerzmedikation ausgeschlossen wurden, erhöhte TNF- α Spiegel in den Patientengruppen (Euteneuer et al., 2011b). Da die hier vorliegenden Auswertungen eher einen explorativen Charakter aufweisen, erfolgte in unserer Arbeit keine Adjustierung von Ausreißern und kein Ausschluss der oben erwähnten Probanden, um die Datenmenge nicht willkürlich zu verkleinern.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die untersuchten Zytokine in unserer Studienpopulation nicht auf ein eindeutiges biologisches Profil der einzelnen Patientengruppen hinweisen.

Allerdings ist bezüglich der Messmethodik der Zytokine zu beachten, dass diese vor allem parakrin und autokrin wirken und somit die Interpretation im Sinne einer Immunaktivierung unter Vorbehalt geschehen sollte (Dimsdale and Dantzer, 2007).

Trotz teils inkongruenter Ergebnisse in Bezug auf die Zytokinhypothese der Depression sprechen viele Befunde für eine Schlüsselrolle dieses Systems in der Entstehung und Aufrechterhaltung der Depression. So beeinflusst das Zytokinsystem wichtige depressionsrelevante Teilbereiche, wie krankheitstypisches Verhalten, eingeschränkte Kognition, sowie neurochemische und neuroendokrine Veränderungen. Weiterhin spricht ein vermehrtes Auftreten von Depressionen bei entzündlichen Erkrankungen, sowie die Depressionsentwicklung unter Immuntherapie, für die Zytokinhypothese der Depression (Schiepers et al., 2005).

Im Vergleich zur Depression gibt es bei SFD erst wenige Studien über den Zytokinhaushalt, so dass noch weiterer Forschungsbedarf besteht. Hierbei sollte insbesondere auf ein einheitliches und homogenes Klassifikationssystem geachtet werden, sowie eine Überschneidung mit affektiven Störungen vermieden werden.

5.2.4 Gruppenunterschied bezüglich der Psychometrik

Die diagnostische Zuordnung der einzelnen Probanden zu den jeweiligen Gruppen erfolgte mittels SKID-I. Entsprechend den Erwartungen stimmten die Ergebnisse der DSM-IV Klassifikation mit den Selbstbeurteilungsinstrumenten überein.

So bestand bei MD ein signifikant erhöhter Depressionsscore, und bei SFD ein signifikant erhöhter SOMS-7 Summenscore am Messzeitpunkt 1. Die gesunde Kontrollgruppe zeigte auch mittels Selbstbeurteilungsinstrument keine pathologisch erhöhten Werte bei BDI oder SOMS, so dass sie als angemessene Referenzgruppe gesehen werden konnte.

Zur klinischen Verlaufsbeurteilung erfolgte während des Studienzeitraums eine Evaluation der Depressivität mittels BDI, sowie eine Abschätzung somatoformer Symptome in den letzten sieben Tagen mittels SOMS-7. Bei den psychometrischen Instrumenten, die zu jedem Messzeitpunkt eingesetzt wurden (BDI, SOMS-7, SCL-90), wurde für den Gruppenvergleich nur der erste Messzeitpunkt verwendet, da sich in der Friedman Varianzanalyse starke Schwankungen zwischen den einzelnen Messzeitpunkten zeigten.

Die Evaluation der subjektiv empfundenen sozialen Unterstützung erfolgte am ersten Messzeitpunkt mittels F-Sozu. Hierbei zeigte sich, dass in der Gruppe MD die niedrigsten Werte im Bereich sozialer Unterstützung vorlagen, jedoch auch, dass kein signifikanter Gruppenunterschied im Vergleich zu SFD vorlag ($p=0,49$). Dies bestätigt ein vermindertes subjektives Empfinden von sozialer Unterstützung als ein typisches Charakteristikum von psychiatrischen Erkrankungen, wie MD und SFD.

Zu Beginn des 12-wöchigen Studienverlaufs betrug der BDI in der Gruppe MD 21,6, was einer mäßig bis schweren Depression entspricht. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass nicht alle Patienten der Depressionsgruppe BDI Werte im Sinne einer manifesten Depression hatten, und teilweise Patienten der SFD Gruppe erhöhte BDI Werte aufwiesen. Dies ist am ehesten dadurch zu erklären, dass der BDI nur 6 der 9 Bereiche des DSM-IV vollständig abbildet. Schlaf und Appetit sind nur teilweise erfasst, Agitation überhaupt nicht (Kuhner et al., 2007).

Bezüglich der Depressivität zeigte sich an allen Messzeitpunkten ohne Intervention (1/2/4/6), sowohl im 3-Gruppenvergleich, als auch im Vergleich der Patientengruppen mit der Kontrollgruppe ein hochsignifikanter Unterschied ($p<0,000$). Beim Vergleich der Patientengruppen zeigte sich am ersten Messzeitpunkt, und am MZP vor Sport, ein hochsignifikanter Gruppenunterschied, ein signifikanter Gruppenunterschied ergab sich vor der Intervention Ruhe. Der letzte Messzeitpunkt wies nur tendenziell signifikante Unterschiede bezüglich der Depressivität in den Patientengruppen auf. Allerdings muss diesbezüglich berücksichtigt werden, dass abnehmende BDI Werten in allen Probandengruppen bestanden, und somit am letzten Messzeitpunkt der Gruppenunterschied per se geringer war.

Eine mögliche Ursache hierfür könnte die nahezu unvermeidbare soziale Unterstützung der Teilnehmer durch die Studienbetreuung sein (Craft and Perna, 2004). Jedoch könnte auch ein Gewöhnungseffekt, beim wiederholten Ausfüllen der Fragen hierzu beigetragen haben. Weiterhin werden die psychometrischen Ergebnisse, die über 3 Monate erhoben wurden, unweigerlich auch durch die natürlichen Fluktuationen des Krankheitsverlaufs, sowie die Jahreszeiteffekte beeinflusst.

Interessant sind in diesem Zusammenhang Befunde, die auch bei einer gesunden Kontrollpopulation bei mehrfacher BDI Testung, ohne Intervention über 8 Wochen, einen signifikant verminderten Summenscore nachwiesen (Demyttenaere and De Fruyt, 2003). Demgegenüber wird jedoch eine hohe Retestreliabilität, sowie eine hohe Inhaltsvalidität als Stärke des BDI dargestellt (Kuhner et al., 2007).

Der BDI als Instrument zur Beurteilung der Depressionsschwere zeigte jedoch auch bei SFD leicht erhöhte Werte, obwohl beim Screening explizit darauf geachtet wurde, eine Doppeldiagnose von MD und SFD auszuschließen. So betrug der BDI Mittelwert der Gruppe SFD am 1. MZP 13,8, was in der BDI Skala einer geringgradigen depressiven Verstimmtheit entspricht. Ursächlich hierfür ist am ehesten eine Schwäche des BDI, welche die depressive Symptomatik bei vermehrtem Vorliegen körperlicher Beschwerden überbewertet. Dies, sowie die nur annähernde Übereinstimmung mit der DSM-IV Klassifikation (6 von 9 Bereichen werden abgedeckt - Schlaf und Appetit sind nur teilweise erfasst, Agitation überhaupt nicht) ist möglicherweise die Ursache für die erhöhten BDI Werte in der Gruppe SFD (Demyttenaere and De Fruyt, 2003). In diesem Zusammenhang ist jedoch auch zu berücksichtigen, dass die Dysthymie als häufigste Komorbidität bei SFD registriert wurde.

Nebenbefundlich zeigte sich auch in unserer Studie, in den Patientengruppen eine Geschlechterdifferenz mit durchwegs deutlich erhöhten BDI Summenwerten bei Frauen im Vergleich zu Männern (Schmitt et al., 2006).

Die Quantifizierung körperlicher Beschwerden im Rahmen des Studienverlaufes erfolgte mittels SOMS-7. Die Auswertung wurde jeweils geschlechtergetrennt durchgeführt, da 5 Fragen frauenspezifisch waren.

Der 3-Gruppenvergleich, sowie der Vergleich der Patientengruppen mit der Kontrollgruppe, zeigten hochsignifikante Unterschiede. Jedoch zeigten sich beim Vergleich der Patientengruppen nur am 1 MZP und vor der Intervention Ruhe die erwarteten signifikanten Gruppenunterschiede. Allerdings wies die Gruppe SFD nominell durchwegs höhere Werte auf als die Gruppe MD. Bei der geschlechtergetrennten Subgruppenanalyse zeigte sich hierbei, dass Männer v.a. in der SFD Gruppe, trotz Berücksichtigung der fünf frauenspezifischen Fragen, deutlich erniedrigte Summenscores aufwiesen.

Der SOMS-7 gilt als valider Test, da er eine hohe Testwiederholungs-Reliabilität von $r=0,85$ (innerhalb von 72h), sowie eine gute Korrelation mit dem Selbstbeurteilungsinstrument SOMS-2 (0,75) zeigt (Rief et al., 1997).

Entgegen den Erwartungen konnte beim SOMS-2, als Parameter für somatoforme Beschwerden in den letzten zwei Jahren, trotz nominell erhöhter Werte in der Gruppe SFD kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu MD erhoben werden. Dies weist auf einen hohen Anteil körperlicher Beschwerden bei Depression hin und verdeutlicht wie schwierig es ist MD und SFD eindeutig voneinander zu differenzieren.

Aufgrund eines pathophysiologischen Zusammenhanges zwischen MD und chronischem Stress erfolgte eine Quantifizierung am ersten Messzeitpunkt mittels des Trier Inventars für chronischen Stress (Möller, 2009). Dieses zeigte signifikant erhöhte Werte in der Gruppe MD im Vergleich zu SFD ($p=0,036$). Zur Prüfung der Konsistenz des Ergebnisses wurde das Trier Inventar auch am Ende der Studie verwendet. Hierbei zeigte sich nahezu das gleiche Ergebnis.

Neben dem BDI und dem SOMS-7 wurde auch der SCL-90 als Maß der globalen psychischen Symptombelastung zu jedem Messzeitpunkt erhoben. Die Gruppe MD zeigte durchwegs die höchste Symptombelastung. Jedoch zeigte sich zwischen den Patientengruppen kein signifikanter über alle Messzeitpunkte persistierender Unterschied.

Bei der Interpretation der psychometrischen Testung ist zu berücksichtigen, dass die Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten zusätzlich zur Einschlussdiagnose weitere Achse I Störungen aufwiesen, wobei die Diagnose MD/SFD im Vordergrund stand.

Im Verlauf der Studie kam es zu keinen unvorhergesehenen Ereignissen im Sinne einer manifesten Verschlechterung der psychometrischen Ergebnisse in einer der Patientengruppen, so dass ein Studienabbruch aus diesem Grund vermieden werden konnte.

5.3 Auswirkungen des Aktivitätslevels auf biologische Parameter und Psychometrik

5.3.1 Auswirkungen körperlicher Aktivität

Da durch körperliche Aktivität sowohl Neurotransmittersystem, als auch Immunsystem moduliert werden und diese beiden Komponenten sowohl bei MD als auch bei SFD Dysregulationen aufweisen, erwarteten wir durch die Intervention Sport positive Veränderungen. Auch konnte in Tiermodellen gezeigt werden, dass körperliche Aktivität in der Lage sein kann die Gehirnfunktion zu modifizieren (Sutoo and Akiyama, 2003). In diesem Zusammenhang wurde auch eine Zunahme neurotropher Faktoren, wie BDNF, ILGF-1 und VEGF sowohl im Tierversuch, als auch beim Menschen beobachtet (aan het Rot et al., 2009a).

Basierend auf der antientzündlichen Komponente von sportlicher Betätigung erwarteten wir, dass sich die untersuchten biologischen Parameter in den Patientengruppen den Werten der gesunden Kontrollgruppe annähern. Das würde bedeuten, dass sich die proinflammatorischen Parameter (IL-6 und TNF- α) reduzieren, und die antiinflammatorischen Parameter (IL-1 RA) zunehmen. Ziel war folglich eine Normalisierung pathologisch veränderter biologischer Parameter bei MD und SFD durch die Intervention Sport.

In diesem Zusammenhang bestehen Vorbefunde, die zeigen, dass bei sportlicher Aktivität auch Geschlechtsunterschiede existieren. So profitieren Frauen eher von einem moderateren körperlichen Training und Männer eher von stärkerer körperlicher Aktivität (Asztalos et al., 2010).

Initial ging man davon aus, dass körperliche Aktivität erst ab einer Belastungsintensität im Bereich der maximalen Herzfrequenz gesundheitlich wirksam ist. Jedoch weisen aktuelle Studienergebnisse darauf hin, dass auch schon bei körperlicher Aktivität mit niedriger bis moderater Intensität, wie z. B. Treppensteigen, ein gesundheitlicher Nutzen entsteht (Frey et al., 1999). Auch in Bezug auf die mentale Gesundheit zeigen schon geringfügige Steigerungen des Aktivitätsniveaus einen positiven Effekt (Jonsdottir et al., 2010).

Basierend auf diesen Befunden und aufgrund der Tatsache, dass es schwierig ist Patienten mit MD und SFD zu körperlicher Aktivität zu motivieren, wurde die Intervention Sport in dieser Studie auf sieben Tage mit 30 Minuten moderatem körperlichem Training (Muskeldehnung und Muskelkräftigung) begrenzt.

Bei der Beurteilung der Auswirkungen körperlicher Aktivität ist es jedoch notwendig zu berücksichtigen, inwiefern es sich um verpflichtende und von außen kontrollierte sportliche Aktivität oder freiwillige Freizeitaktivitäten handelt, da dies die Effektivität maßgeblich beeinflusst. Ein weiterer Punkt, der beachtet werden sollte ist, dass die Bereitschaft in der Freizeit körperlich aktiv zu sein auch durch genetische Faktoren mit beeinflusst wird (De Moor et al., 2008).

Das therapeutische Potential körperlicher Aktivität bei MD und SFD wurde bisher nicht ausgeschöpft, da klare Empfehlungen in Bezug auf die optimale Dauer, Rahmenbedingungen und Intensität fehlen. Bisher wurde körperliche Aktivität daher vorwiegend im Rahmen multimodaler Behandlungskonzepte im stationären Bereich eingesetzt.

5.3.2 Auswirkungen von Schonung

Psychische Erkrankungen wie Depression und somatoforme Störungen gehen häufig mit körperlicher Inaktivität einher, da die Patienten oft durch Anhedonie und vegetative Problemen wie Lethargie und psychomotorische Verlangsamung belastet sind (Eyre and Baune, 2012).

Objektiviert wurde das verminderte Aktivitätsniveau auch in einer 2004 durchgeführten Studie, in der ambulante Patienten mit Depression und eine gesunde Kontrollgruppe in Bezug auf das 24-stündige Aktivitätsniveau verglichen wurden (Iverson, 2004).

Entsprechend unserer Hypothese, dass sich psychobiologische Auffälligkeiten durch körperliche Aktivität verbessern, erwarteten wir durch die Intervention Schonung eine Verstärkung der Auffälligkeiten.

Körperliche Inaktivität erhöht nachweislich nicht nur das Risiko für somatische Erkrankungen, wie Typ II Diabetes, kardiovaskuläre Erkrankungen und Krebs, sondern auch für psychische Erkrankungen wie Depression. Als mögliche Ursache hierfür wird eine Akkumulation von viszeralem Fett, und eine Aktivierung proinflammatorischer Marker postuliert (Walsh et al., 2011).

5.3.3 Auswirkungen des Aktivitätslevels auf biologische Parameter

Die Effektivität körperlicher Aktivität bei Wohlstandserkrankungen wie Adipositas und kardiovaskulären Erkrankungen ist seit langem bekannt. In letzter Zeit häufen sich aber auch die Studien zu positiven Effekten von körperlicher Aktivität auf die mentale Gesundheit, sowie die Prävention psychischer Erkrankungen (Jonsdottir et al., 2010).

Bezüglich der positiven Effekte von sportlicher Aktivität auf psychische Beschwerden besteht Einigkeit. Jedoch sind die zugrunde liegenden biologischen Mechanismen bisher noch unklar. Zahlreiche physiologische und psychologische Mechanismen, wie die Monoaminhypothese, die Endorphinhypothese (erhöhte β -Endorphinfreisetzung), sowie Ablenkungs- und Selbstwirksamkeitsstrategien werden diskutiert. Eine im Zusammenhang mit psychischen Erkrankungen wichtige Hypothese ist die Monoaminhypothese. Sie postuliert, dass körperliche Aktivität die Verfügbarkeit zentraler Neurotransmitter wie Serotonin, Dopamin und Norepinephrin, die bei Depression vermindert sind, erhöht (Craft and Perna, 2004).

5.3.3.1 *Auswirkungen der Interventionen auf den Tryptophanmetabolismus*

Als eine mögliche Ursache für die Effektivität von sportlicher Aktivität bei psychischen Erkrankungen werden Veränderungen im Neurotransmittermetabolismus mit erhöhten Serotoninkonzentrationen im ZNS postuliert (Eyre and Baune, 2012).

Sowohl im Tierexperiment, als auch in klinischen Studien konnte durch körperliche Aktivität eine vermehrte Serotoninsynthese und ein vermehrter Serotoninmetabolismus festgestellt werden (Jonsdottir, 2000).

Entgegen dieser Befunde konnten wir in unserer Studie, nach der Sportintervention, beim Serotoninabbauprodukt **5-HIAA** keine signifikante Veränderung bei MD und KG nachweisen. Jedoch zeigten unsere Ergebnisse Veränderungen im Serotoninmetabolismus durch die Intervention Ruhe. So wies die Analyse der Differenzen nach Ruhe versus vor Ruhe auf einen signifikanten Gruppenunterschied, mit deutlich erniedrigten 5 HIAA Werten in den Patientengruppen ($p=0,05$) hin. Dieser bestätigte sich auch beim Gruppenvergleich von SFD und KG, sowie MD und SFD.

Die stärksten Auswirkungen von Sport und Inaktivität wies die Gruppe SFD auf. So zeigten sich sowohl beim Vergleich nach Sport versus vor Sport ($p=0,04$), als auch nach versus vor Ruhe ($p=0,04$) signifikante Unterschiede im Sinne einer deutlichen 5-HIAA Erniedrigung im Vergleich zum Ausgangswert. In der gesunden Kontrollgruppe konnte durch die Interventionen Sport und Ruhe kein Effekt auf die 5-HIAA Konzentration festgestellt werden. Weiterhin wird auch postuliert, dass die Ausgangssubstanz von Serotonin, die essentielle Aminosäure Tryptophan, durch körperliche Aktivität ansteigt (Jonsdottir, 2000). Eine erhöhte Konzentration von freiem Tryptophan konnte auch bei einer Studie an Ratten, die eine Stunde im Laufrad liefen, gemessen werden. Weiterhin zeigte sich in diesem Zusammenhang auch ein Anstieg von zentralem Tryptophan und 5-HIAA (Fernstrom and Fernstrom, 2006).

Bezüglich der bestehenden Ergebnisse konnten wir in unserer Studie in keiner Gruppe einen signifikanten Effekt körperlicher Aktivität auf Tryptophan zeigen, jedoch konnten wir nach der Intervention Ruhe signifikant erniedrigte Tryptophankonzentrationen bei SFD, im Vergleich zu KG ($p=0,03$) und MD ($p=0,046$) nachweisen.

Bei der Interpretation dieser Befunde ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Messung der peripheren Tryptophankonzentration verfälscht sein könnte, da die Tryptophankonzentration mit dem Vorhandensein nicht veresterter Fettsäuren in Zusammenhang steht und sich diese nach sportlicher Aktivität auch in ihrer Konzentration verändern. Beide Substanzen sind im Blut teilweise an Albumin gebunden, so dass es bei einem Anstieg der nichtveresterten Fettsäuren zu einer kompetitiven Verdrängung von Tryptophan aus der Albuminbindung und somit zu einem Anstieg der freien Tryptophans kommen könnte (Fernstrom and Fernstrom, 2006).

Ebenso beeinflusst auch die Nahrungsaufnahme die Tryptophankonzentration. Im Gegensatz zu Vorstudien, vor allem aus dem stationären Bereich, waren unsere Probanden nicht nüchtern und hatten keine Vorgaben bezüglich der vorangehenden Nahrungsaufnahme. Dieser Sachverhalt spiegelt jedoch die klinische Realität wieder.

Eine bedeutende Rolle in der Pathogenese psychiatrischer Erkrankungen spielt der Kynureninstoffwechsel, da er als Bindeglied zwischen Neurotransmitter- und Immunsystem fungiert und auch diesbezüglich Veränderungen durch körperliche Aktivität beschrieben sind. Bei Kynurenin zeigte sich im Gruppenvergleich kein signifikanter Unterschied nach den Interventionen Sport und Schonung. Auch dessen neuroprotektives Abbauprodukt Kynureninsäure, sowie das neurotoxische Abbauprodukt 3-Hydroxkynurenin wurden durch die Interventionen Sport und Schonung in keiner Gruppe signifikant beeinflusst.

Ebenso zeigte die Ratio Kynureninsäure zu Kynurenin, als Marker des neuroprotektiven Stoffwechsels, sowie die Ratio 3-Hydroxykynurenin zu Kynurenin, als Marker des neurotoxischen Stoffwechsels, in keiner Gruppe eine signifikante Beeinflussung durch die Interventionen Sport und Schonung.

Auch die Kynurenin zu Tryptophan Ratio, als Marker für die IDO Aktivität, zeigte in den Patientengruppen keine signifikanten Veränderungen durch die Interventionen Sport respektive Schonung.

Nur in der Kontrollgruppe zeigte sich beim Vergleich der Differenzen (nach Sport minus vor Sport und nach Ruhe minus vor Ruhe) ein signifikanter Gruppenunterschied, allerdings sollte dieses Ergebnis bei geringen nominellen Unterschieden von Basiswert, Sport- und Ruhewert und kaum nachweisbaren graphischen Veränderungen nicht überinterpretiert werden.

5.3.3.2 Auswirkungen der Interventionen auf den Zytokinmetabolismus

Körperliche Aktivität wirkt sich nachweislich positiv auf Erkrankungen aus, die mit einer proinflammatorischen Stoffwechsellage assoziiert sind, wie beispielsweise MD.

So konnten mehrere Studien zeigen, dass sich erhöhte proinflammatorische Parameter bei Depression, nach längerfristiger Steigerung des körperlichen Aktivitätsniveaus reduzierten. Als eine Ursache hierfür wird ein Anstieg von antiinflammatorischen Parametern wie IL-1RA und eine Reduktion des viszeralen Fettes gesehen (Walsh et al., 2011).

Zytokinveränderungen durch körperliche Aktivität wurden bisher sowohl bei leichten als auch bei extremen körperlichen Belastungen untersucht. Schon nach einem 30-minütigen Spaziergang zeigte sich unmittelbar eine Erhöhung von IL-6. Bei IL-1RA konnten jedoch keine Veränderungen nachgewiesen werden (Nieman et al., 2005). Auch in unserer Studie zeigte sich in keiner Gruppe eine signifikante Veränderung von IL-1RA durch Sport oder Schonung. Im Gegensatz zu leichter körperlicher Aktivität stehen jedoch extreme Belastungen, wie beispielsweise bei einem Marathonlauf. Im Rahmen dessen konnten sowohl erhöhte Werte von IL-1RA als auch von IL-6 nachgewiesen werden. Der Nachweis des erhöhten Wertes war bis 1,5 h nach dem Marathonlauf möglich (Nieman et al., 2001).

Da in unserer Studie die Blutabnahme und somit die Bestimmung der biologischen Parameter erst am Morgen nach der einwöchigen Sportintervention erfolgte, konnten wir kurzfristige durch Sport verursachte Effekte, wie beispielsweise einen kurzfristigen IL-6 Anstieg, nicht erfassen.

In unserer Studie zeigten sich in der Gruppe MD nominell leicht erhöhte, wenn auch nicht signifikant erhöhte IL-6 Werte, beim Vergleich des Wertes nach Sport mit dem Basiswert und dem Wert nach Ruhe. Ein nahezu signifikantes Ergebnis ($p=0,055$) zeigte sich nur beim paarweisen Gruppenvergleich der Differenz von IL-6 nach Ruhe versus vor Ruhe zwischen MD und KG.

In der Gruppe KG und SFD war der IL-6 Wert nach der Intervention Sport wie erwartet nominell niedriger als nach der Intervention Ruhe und dem Basiswert. Auch war der Unterschied nach Ruhe versus nach Sport bezüglich IL-6 in der Gruppe SFD nahezu signifikant.

Zusammengefasst lässt sich feststellen, dass durch die Intervention Sport bei MD im Gruppenvergleich die stärksten Veränderungen bezüglich IL-6 auftraten, jedoch konnten auch in dieser Gruppe keine signifikanten Ergebnisse gezeigt werden. Entgegen den Erwartungen zeigte sich bei MD, keine Erniedrigung von IL-6 durch die einwöchige Sportintervention, wie bei SFD und KG, sondern eher ein Anstieg.

Trotz fehlendem Nachweis signifikanter peripherer Veränderungen von IL-6 und IL1RA in unserer Studie, könnte man bei deutlich positivem Effekt auf die Psychometrik in allen Gruppen (siehe 5.3.4.) zerebrale Veränderungen in Erwägung ziehen.

Gestützt wird diese Hypothese durch die Ergebnisse von Chennaoui. Er wies in einer Interventionsstudie mit Ratten nach, dass sieben Wochen Sport trotz unveränderter peripherer Konzentrationen von IL-6 und IL-1RA eine Verminderung cerebraler Zytokine bewirkten (Chennaoui et al., 2008).

Bezüglich TNF- α konnte gezeigt werden, dass dieses bei körperlicher Aktivität gesunder Probanden nicht ansteigt, sondern eher in der Freisetzung gehemmt wird (Walsh et al., 2011). In unserer Studie konnten wir jedoch keine signifikant erniedrigten TNF- α Werte im Anschluss an die Intervention Sport nachweisen. Demgegenüber zeigte sich in beiden Patientengruppen (MD und SFD) sogar ein Anstieg von TNF- α gegenüber dem Basiswert nach der Intervention Sport. Diese gegensätzliche Entwicklung konnte auch mittels eines signifikanten Gruppenunterschiedes nach der Intervention Sport zwischen MD und KG ($p=0,02$) gezeigt werden.

Die Ergebnisse lassen vermuten, dass sich die Auswirkungen von Sport auf biologische Parameter bei psychisch Erkrankten im Vergleich zu Gesunden unterschiedlich verhalten könnten. Insofern ist es von Bedeutung, weiterführende Studien zu biologischen Korrelaten der positiven Auswirkungen von körperlicher Aktivität bei psychischen Erkrankungen durchzuführen.

Zu berücksichtigen ist auch, dass es neben den bisher erwähnten positiven Effekten von Sport auf proinflammatorische Parameter auch einige, wenn auch wenige Studien gibt, die keine Wirkung auf proinflammatorische Parameter zeigen konnten (Eyre and Baune, 2012; Fairey et al., 2005a; Fairey et al., 2005b). Weiterhin zu bedenken ist die schwierige Vergleichbarkeit der einzelnen Sportinterventionen bezüglich Dauer und Intensität, sowie die teilweise unterschiedliche Messmethodik der Zytokine.

Ebenso werden Zytokine durch eine Vielzahl soziodemographischer Parameter, wie beispielweise Alter und BMI (siehe 5.5.2. Korrelationen), beeinflusst.

5.3.4 Auswirkungen der Interventionen auf die Psychometrik

Bei psychischen Erkrankungen, vor allem bei Depression, gibt es zahlreiche Studienergebnisse, die eine deutliche Symptomlinderung durch körperliche Aktivität beschreiben (van Gool et al., 2003).

Neben biologischen Parametern tragen aber auch psychische Faktoren nicht unerheblich zu den positiven Auswirkungen von Sport auf das Befinden bei. So fördert Sport die Ablenkung von negativen Emotionen und reduziert die bei Depression typische Grübelneigung (Craft and Perna, 2004). Des Weiteren stärkt sportliche Aktivität das Selbstvertrauen, die Selbstwahrnehmung, reduziert psychischen Stress und vermittelt Selbstwirksamkeit (Eyre and Baune, 2012).

Die positive Wirkung von Sport wird bei Depressionen sogar als ebenso effektiv wie die Einnahme von Antidepressiva eingeschätzt (16-wöchige aerobe körperliche Aktivität: 3-mal wöchentlich 45 min Laufband, versus Sertralin). Dabei werden die Trainingsmodalitäten nur als zweitrangig gesehen. So zeigten sich ähnliche Ergebnisse in häuslicher Umgebung (40% Remission) und bei betreuten Gruppen (45% Remission) (Blumenthal et al., 2007a).

Diese Ergebnisse einer signifikanten klinischen Verbesserung durch Sport konnten in unserer Studie repliziert werden. So zeigten sich signifikant verminderte BDI Scores nach der Intervention Sport in der Gruppe MD ($p=0,023$). Durch die Intervention Ruhe veränderten sich die Werte entgegen unserer Erwartung jedoch nicht in die gegensätzliche Richtung.

Bei der Interpretation der positiven Auswirkungen durch körperliche Aktivität ist jedoch auch die Geschlechterzugehörigkeit zu berücksichtigen. So zeigte eine epidemiologische Studie in Belgien, dass die Auswirkungen von Sport bei gesunden Personen sowohl auf das psychische als auch auf das physische Wohlbefinden geschlechtsabhängig sind. Männer wiesen dabei inverse Korrelationen zwischen starker körperlicher Aktivität und Depressionsscores, Ängstlichkeit, sowie Somatisierung auf. Bei Frauen konnten positive Assoziationen zwischen Walking und mentalem Wohlbefinden gezeigt werden, sowie inverse Zusammenhänge zwischen moderater körperlicher Aktivität und Somatisierung (Asztalos et al., 2010).

Unsere Ergebnisse zeigten in der geschlechtergetrennten Analyse jedoch keine signifikanten Veränderungen bezüglich der Interventionen.

Bei der Interpretation der verbesserten psychometrischen Ergebnisse durch die Intervention Sport ist allerdings zu beachten, dass neben den physiologischen Komponenten zahlreiche Kofaktoren, wie beispielsweise soziale Kontakte, Umwelteinflüsse und Emotionen, die im Zusammenhang mit der sportlichen Aktivität auftreten, den positiven Effekt mit beeinflussen haben könnten. Diesbezüglich konnte allerdings in einer Placebo kontrollierten Studie gezeigt werden, dass sich körperliche Aktivität stärker auf die Linderung von depressiven Symptomen auswirkt, als Kofaktoren wie zum Beispiel soziale Unterstützung. Außerdem konnten durch körperliche Aktivität, unabhängig von der Krankheitsschwere, Alter und Geschlecht, effektive Therapieergebnisse gezeigt werden (Craft and Perna, 2004).

Die im Bereich der somatoformen Störungen durchgeführten Studien zum Effekt körperlicher Aktivität zeigten ebenso positive Effekte. Beispielsweise führte ein zusätzlich zur konventionellen, stationären Therapie durchgeführtes 6-wöchiges Sportprogramm zu einer deutlichen Reduktion des SCL-90 Summenscores (Nickel et al., 2006).

Dies entspricht unserem Ergebnis einer signifikanten Verbesserung der psychischen und körperlichen Symptombelastung, gemessen mittels SCL-90, nach der Intervention Sport ($T=3,19$; $df=19$; $p=0,005$).

Demgegenüber zeigten sich bei MD bezüglich des SCL-90 keine signifikanten Veränderungen durch Sport oder Schonung.

Bezüglich der affektiven Komponente kam es bei SFD zu einer signifikanten Besserung des BDI Summenscores nach der Intervention Sport ($p=0,008$). Entgegen unserer Annahme zeigte sich jedoch auch durch die Intervention Ruhe eine nominelle Besserung (nicht signifikant) des BDI Summenscores. Mögliche Erklärungen hierfür, sind unter (5.3.4. siehe oben) Gruppenunterschied Psychometrik aufgeführt.

Ähnlich wie bei Sport, wird bei SFD auch eine deutliche klinische Besserungen durch progressive Muskelrelaxation (Muskelaktivität durch Anspannen und Entspannen der Muskulatur) beschrieben (Schröder et al., 2012).

Auch in der gesunden Kontrollgruppe zeigte sich durch die Intervention Sport eine Stimmungsverbesserung, allerdings war diese, am ehesten aufgrund der insgesamt niedrigen BDI Summe, nicht signifikant. Demgegenüber wies die Kontrollgruppe eine signifikante Verschlechterung durch die Intervention Ruhe ($p=0,015$) auf.

Zur Evaluation der somatoformen Symptome wurde jeweils vor und nach den Interventionen der SOMS-7 erhoben. Der stärkste Effekt durch die Intervention Sport wurde in der Gruppe SFD erzielt. So zeigte der T-Test für verbundene Stichproben in der Gruppe SFD beim Vergleich der Summen vor und nach Sport eine signifikante Besserung der SOMS-7 Summe ($p=0,006$). In der geschlechtergetrennten Analyse zeigte sich dieser Effekt nur bei Frauen, allerdings war er in dieser Gruppe hochsignifikant. In der Gruppe MD zeigte sich trotz nomineller Besserung der somatoformen Beschwerden kein signifikanter Unterschied durch die Intervention Sport oder Ruhe.

Bei der Interpretation der Sporteffekte ist zu berücksichtigen, dass die klinische Besserung auch durch unspezifische Placebo-Effekte, wie das Eingebunden sein in eine klinische Studie mit intensiver Probandenbetreuung, Symptomüberwachung und Patientenerwartungen mitbeeinflusst wird (Blumenthal et al., 2007a; Blumenthal et al., 2007b).

Weiterhin sollte bedacht werden, dass viele Patienten in dieser Studie mit der Überzeugung teilnahmen, dass Sport ihre klinischen Symptome bessert und daher hochmotiviert waren. Diese Motivation zur körperlichen Betätigung entspricht wahrscheinlich nicht der Mehrheit der Patienten mit SFD. Insofern fehlt womöglich der Effekt einer positiven Erwartungshaltung bei Patienten, die zu Sport gedrängt werden.

Unabhängig davon werden die positiven Wirkungen von Sport auf das psychische Wohlbefinden aber auch in einer 2008 herausgegebenen Leitlinie des US-Gesundheitsministeriums verdeutlicht (Aan het Rot et al., 2009a).

Bei der Beurteilung der psychometrischen Ergebnisse unserer Studie muss auch in Betracht gezogen werden, dass es sich hierbei um Selbstbeurteilungsinstrumente handelte und nicht um klinische Diagnoseprozesse. Jedoch zeigen die von uns verwendeten Fragebögen im Vergleich mit klinischen Beurteilungen eine gute Validität (siehe Methodenteil).

Alles in allem ist der Nachweis einer kausalen Beziehung zwischen sportlicher Aktivität und Verbesserung des körperlichen Gesundheitszustandes deutlich einfacher zu führen als die kausale Darstellung des Benefits für die mentale Gesundheit. Da in diesem Zusammenhang Komponenten wie Sportart, individuelle Charaktereigenschaften und Umweltfaktoren eine deutlich größere Rolle spielen, als die alleinige Zunahme der körperlichen Belastbarkeit (Jonsdottir et al., 2010).

Die vorliegenden Ergebnisse, dass sich auch schon kurze und moderate körperliche Aktivität positiv auf die psychische Gesundheit auswirkt, sind eine positive Nachricht für eine Vielzahl von Patienten, die die Einnahme von Psychopharmaka ablehnen, oder die nicht auf die psychopharmakologische Therapie ansprechen. Jedoch ist es nötig, optimale Trainingsprogramme, sowie den Langzeiteffekt auf die Psyche zu erforschen.

Ein Haupthinderungsgrund, sich körperlich zu betätigen, ist jedoch für viele Patienten, die mit der Depression häufig einhergehende Müdigkeit und Erschöpfung.

Diesbezüglich existieren auch Daten die zeigen, dass unter einer psychischen Erkrankung leidende Patienten, körperlich weniger belastbar sind als eine Vergleichspopulation (Craft and Perna, 2004).

5.4 Algometrie

Sowohl Erkrankungen aus dem somatoformen Formenkreis, als auch die Depression, gehen mit Veränderungen der Schmerzschwelle einher (Dickens et al., 2003). Da es Hinweise darauf gibt, dass die Schmerzwahrnehmung durch Neurotransmitter- und Immunparameter beeinflusst wird, und körperliche Aktivität diese biologischen Parameter positiv beeinflusst, postulierten wir, dass sich die Intervention Sport günstig auf die Schmerzschwelle auswirkt (Hennings et al., 2012).

Am ersten Messzeitpunkt zeigte die Gruppe MD die niedrigste Schmerzschwelle und die Gruppe KG die höchste Schmerzschwelle. Zwischen diesen beiden Gruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,003$). Weiterhin zeigte sich, dass Männer durchschnittlich eine signifikant höhere Schmerzschwelle, also ein geringeres Schmerzempfinden, als Frauen besitzen.

Die Ergebnisse einer differenzierten Analyse der Algometrie wurden bereits von einer an der Studie beteiligten Doktorandin veröffentlicht (Hennings et al., 2012).

5.5 Korrelationen

Um relevante Störfaktoren zu identifizieren wurde eine detaillierte Erhebung von sozialen, demographischen und Lebensstil-Parametern durchgeführt.

Dies ist insofern von Bedeutung, da zahlreiche Daten zu Interaktionen von biologischen und soziodemographischen Parametern, sowie psychischem Befinden bestehen.

5.5.1 Korrelation zwischen biologischen Parametern und Ergebnissen der Psychometrik

Auf Basis explorativer Analysen wurden Pearson Korrelationen zwischen biologischen Parametern und Ergebnissen der Psychometrik berechnet.

Aufgrund bisheriger Ergebnisse erwarteten wir eine Korrelation von Tryptophan mit der Depressionsschwere, sowie eine Assoziation zwischen gesteigerter IDO Aktivität und Depressionsgrad (Dantzer et al., 2011; Rief et al., 2004). Diese Befunde konnten wir nicht bestätigen, möglicherweise da in unserer Studie die Gruppe MD nicht die vorbeschriebenen erniedrigten Tryptophan Werte aufwies.

Weiterhin bestehen Vorbefunde, die eine positive Korrelation zwischen dem Schweregrad der Depression, gemessen mithilfe des BDI und dem Interleukin-6 Spiegel beschreiben (Motivala et al., 2005). Auch existieren Befunde, dass zwischen IL-6 und depressiver Symptomatik bei gesunden Personen ein Zusammenhang besteht (Su et al., 2009). Diesen Befund konnten wir nicht bestätigen, jedoch bestand in unserer Studie auch kein signifikanter Gruppenunterschied bezüglich IL-6. Dementsprechend existieren jedoch auch gegensätzliche Befunde, die keinen Zusammenhang zwischen IL-6 und IL-1RA mit der Depressionsschwere zeigen konnten (Maes et al., 1997). Auch in unserer Studie konnte in der Gruppe MD keine Korrelation zwischen IL-1RA und IL-6 mit der Depressionsschwere festgestellt werden. Ebenso wie in einer früheren Untersuchung zeigte sich auch in unserer Studie keine positive Korrelation der Depressivität mit der Kynurenin zu Tryptophan Ratio (Hughes et al., 2012).

Zusammenfassend zeigten sich bei den Parametern des Serotonin- und Kynureninstoffwechsels (Tryptophan, 5-HIAA, Kynurenin, 3-OH-Kynurenin sowie Kynureninsäure) keine über alle Messzeitpunkte persistierenden relevanten Korrelationen mit BDI, SOMS-7 und SCL-90.

Auch bei den Zytokinen IL-1RA, IL-6 und TNF- α zeigten sich keine signifikanten Korrelationen mit BDI, SCL-90 und SOMS-7. Allerdings korrelierte der TICS-K mit Parametern des Kynureninstoffwechsels (5-HIAA, Kynurenin, 3-OH-Kynurenin).

5.5.2 Korrelation zwischen biologischen und soziodemographischen Parametern

Da die Ätiopathogenese psychischer Erkrankungen mit biopsychosozialen Parametern, insbesondere Ernährung, Schlaf und körperlicher Aktivität assoziiert ist, wurde versucht einen Zusammenhang mit biologischen Variablen festzustellen.

Diese Faktoren sind teilweise auch mit der Krankheitsprognose assoziiert. So besteht bei Schlafstörungen, einem häufigem Charakteristikum bei Depression ein verminderter Therapieerfolg und ein erhöhtes Rückfallrisiko (Lopresti et al., 2013).

In unserer Studie wurden insbesondere soziodemographische Parameter erhoben, die im Neurotransmitter- und Zytokinstatus von MD und SFD eine bedeutende Rolle spielen.

Vorbefunden zufolge ist sowohl der Tryptophanspiegel, als auch der TNF- α Spiegel altersabhängig. Im normalen Alterungsprozess wurde nämlich ein vermehrter Tryptophanabbau festgestellt (Frick et al., 2004). Weiterhin wurde bei älteren Personen eine erhöhte TNF- α Konzentration festgestellt (Oxenkrug, 2010).

Dies ist konkordant mit Ergebnissen unserer Studie, die eine negative Korrelation zwischen Alter und Tryptophankonzentration bei MD zeigten. Allerdings konnten wir in unserer Studienpopulation in keiner Gruppe eine Korrelation zwischen Alter und TNF- α Spiegel feststellen. In der gesunden Kontrollgruppe bestanden auch signifikante Korrelationen von Alter mit Parametern des Kynureninstoffwechsels (Tryptophan, Kynurenin, 3-OH-Kynurenin). Da in unserer Studienpopulation vorwiegend junge Probanden eingeschlossen wurden ist dies möglicherweise eine Ursache weshalb wir nicht die erwarteten erniedrigten Tryptophanspiegel bei MD und SFD, sowie die TNF- α Erhöhung nachweisen konnten.

Auch der Zytokinspiegel lässt sich durch soziodemographische Parameter beeinflussen. So bestehen Hinweise auf einen erhöhten IL-6 Spiegel bei Rauchern, körperlich inaktiven Personen, und Personen mit hohem BMI (Kiecolt-Glaser and Glaser, 2002). Der Befund eines erhöhten IL-6 Spiegels bei Rauchern, sowie bei hohem BDI konnte in unserer Studie in der Gruppe SFD und in der gesunden Kontrollgruppe bestätigt werden. In der Gruppe MD zeigte sich diese Korrelation nicht.

Als pathophysiologischer Hintergrund wird angegeben, dass das Fettgewebe Zytokine (Adipokine, Chemokine), sowie IL-6 und TNF- α freisetzen kann und somit möglicherweise auch zu affektiven Störungen beiträgt. Diesbezüglich ist zu berücksichtigen, dass der Anteil an Probanden mit Adipositas in unserer Studienpopulation sehr gering war.

Ein bisher beschriebener positiver Zusammenhang zwischen Rauchen und TNF- α (O'Brien et al., 2007) zeigte sich bei uns nur in der gesunden Kontrollgruppe.

Da die Serotonin- und Kynureninsynthese von der Nahrungszufuhr, insbesondere dem Anteil der essentiellen Aminosäure Tryptophan abhängt (Maes et al., 2011), wurde der Proteinkonsum der Probanden erhoben. Der Proteinkonsum unterschied sich nicht zwischen den Gruppen, allerdings zwischen den Geschlechtern. Bei SFD korrelierte die Proteinaufnahme nicht mit Parametern des Neurotransmitterhaushaltes sondern nur mit IL-1 RA.

Bezüglich der Proteinaufnahme zeigte sich in der Gruppe MD ein signifikanter Effekt auf den Kynureninstoffwechsel (Tryptophan und Kynurenin) und auf TNF- α .

Dies verdeutlicht die Relevanz psychobiologische Parameter unter Alltagsbedingungen zu erheben, ohne diese durch Studienbedingungen, wie beispielweise Nüchtern-Blutabnahmen zu verfälschen.

Ein bedeutender Einflussfaktor auf biologische Parameter ist das Körpergewicht. In der Gruppe MD zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation zwischen BMI und Kynurenin. In der Gruppe SFD, korrelierte der BMI signifikant mit Kynurenin, Kynurenin zu Tryptophan, IL-1 RA, und IL-6. Dies entspricht Vorbefunden einer positiven Korrelation von IL-1 RA mit Adipositas (Meier et al., 2002) Dieser Befund ist auch konkordant mit Ergebnissen, die eine Assoziation des Kynureninstoffwechsels mit dem Körpergewicht zeigten. In diesem Zusammenhang könnte durch eine Gewichtsreduktion möglicherweise eine Normalisierung des Kynureninstoffwechsels erreicht werden. Aufgrund dieser Befunde, sowie häufig vorliegender Komorbiditäten wie Störungen des Essverhaltens und körperliche Inaktivität geht man davon aus, dass sich Adipositas und Depression gegenseitig potenzieren könnten (Shelton and Miller, 2011).

Entgegen den oben erwähnten Ergebnissen, bestehen auch Befunde zum Tryptophan- und Kynureninstoffwechsel bei MD, die keinen signifikanten Effekt von BMI, Depressionssubtyp, Anzahl vorangegangener Depressionsepisoden, Krankheitsdauer, Vormedikation, sowie Anzahl der Suizidversuche, auf biologische Parameter zeigen konnten (Myint et al., 2007).

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist ferner zu beachten, dass in den Patientengruppen eine Korrelation zwischen antidepressiver Medikation und biologischen Parametern bestand. In der Gruppe MD zeigte sich eine Korrelation zwischen Antidepressivaeinnahme und dem TNF- α Spiegel, in der Gruppe SFD zwischen Antidepressivaeinnahme und Kynurenin, 3-Hydroxykynurenin sowie Kynureninsäure. Allerdings zeigten sich auch in den Subgruppenanalysen ohne Psychopharmakaeinnahme keine signifikanten Befundänderungen.

Weiterhin sind auch Komorbiditäten, die den Zytokinspiegel beeinflussen, zu berücksichtigen. Beispielsweise sind IL-6 und TNF- α , die in der Pathogenese von MD und SFD involviert sind, auch mit Angsterkrankungen, Schizophrenie und neurodegenerativen Erkrankungen assoziiert (Anisman, 2011).

Aufgrund dieser zahlreichen interagierenden Parameter ist nachvollziehbar, dass es schwierig ist einzelne kausale Zusammenhänge nachzuweisen.

5.6 Limitationen der Studie

Bei der Interpretation der Ergebnisse unserer Studie sind einige Einschränkungen zu berücksichtigen.

Aufgrund der engen Einschlusskriterien, sowie der zahlreichen Ausschlusskriterien, wie beispielsweise das komorbide Vorliegen einer Depression bei SFD, ist die verwendete Studienpopulation relativ klein (51 KG, 39 MD, und 27 SFD). Unter Beachtung dieses Sachverhaltes ist somit die Interpretierbarkeit insbesondere von Subgruppenanalysen, deutlich eingeschränkt. Allerdings wurde in unserer Studie der Schwerpunkt auf eine homogene Studienpopulation mit möglichst wenigen Störfaktoren gelegt.

Ein weiterer begrenzender Faktor ist die Einnahme von Psychopharmaka bei ca. 20% der Patienten mit MD oder SFD. Jedoch wurde darauf geachtet, dass diese seit Längerem stabil eingestellt waren, um Einflüsse auf neuroimmunologische und neurochemische Systeme zu begrenzen (Schiepers et al., 2005). Dadurch wurde auch erreicht, dass die Beeinflussung über den gesamten Studienzeitraum zumindest gleichmäßig besteht. Insbesondere zu erwähnen sind in diesem Zusammenhang die in unserer Studie am häufigsten verwendeten Psychopharmaka, die SSRIs, da diesen immunmodulatorische und antiinflammatorische Eigenschaften zugeschrieben werden (Maes et al., 2012). Um Auswirkungen auf die untersuchten Parameter zu erfassen wurden Subgruppenanalysen und Korrelationsanalysen durchgeführt.

In diesem Zusammenhang wiesen Korrelationsanalysen unserer Studie bei MD auf eine Assoziation zwischen Antidepressivaeinnahme und TNF- α Spiegel hin. Bei SFD bestanden Korrelationen zwischen Antidepressivaeinnahme und Kynureninmetaboliten, welche unsere Ergebnisse im Gruppenvergleich jedoch nicht maßgeblich beeinflussten.

Die Tatsache, dass bei unseren klinischen Probanden eine hohe Komorbidität mit Angst und Panikstörungen vorlag, beeinflusste möglicherweise die Untersuchung der Neurotransmitter, da bei diesen Krankheitsbildern ebenso wie bei MD und auch bei SFD Dysfunktionen im Serotoninmetabolismus vorliegen (Bell et al., 2001).

Ein weiterer limitierender Faktor war die Verlaufsbeurteilung des klinischen Befindens während der Studie mittels Selbstbeurteilungsinstrumenten.

So kam es während des Studienverlaufes zu einer Verbesserung psychometrischer Ergebnisse, insbesondere des BDI, aber tendenziell auch des SOMS-7 und des SCL-90. Dies ist möglicherweise durch einen Gewöhnungseffekt oder Antworten im Sinne der sozialen Erwünschtheit bedingt. Aus diesem Grund wäre eine abschließende psychiatrische Beurteilung an MZP 6 sicher sinnvoll gewesen, um den Schweregrad, beziehungsweise die Persistenz der Symptome zu beurteilen.

Weiterhin variierte aufgrund vereinzelt fehlender Werte, z.B. durch Studienabbruch / Studienausschluss, die einbezogene Teilnehmerzahl in den einzelnen Berechnungen (siehe Ergebnissteil), wodurch es zu Einschränkungen bei der Interpretierbarkeit kommen könnte.

In Bezug auf soziodemographische Parameter war auffällig, dass unsere Studienteilnehmer vorwiegend aus dem mittleren und oberen Bildungsbereich stammten (>70% Fachabitur). Im Allgemeinen kommen jedoch psychiatrische Erkrankungen wie MD und SFD überwiegend bei Personen mit niedrigem Bildungsniveau vor (Hiller et al., 2006).

Dies ist insofern relevant, da es Zusammenhänge zwischen dem sozioökonomischen Status und proinflammatorischen Zytokinen wie IL-6, sowie dem proinflammatorischen Status bei psychiatrischen Erkrankungen wie MD und SFD gibt (Miller et al., 2009b). Eine Ursache für das Überwiegen von Probanden mit höherem Bildungsniveau ist möglicherweise durch das Studienziel „Interaktion von biologischen Parametern mit psychischen Erkrankungen“ bedingt. Ein weiterer Punkt, der dieses Ungleichgewicht förderte, ist die Tatsache, dass die Probandenrekrutierung vornehmlich im Universitätsviertel stattfand. Diese Parameter beeinflussen möglicherweise auch die Vergleichbarkeit unserer Ergebnisse mit anderen Studien.

Ein weiterer limitierender Faktor bei der Interpretation der Ergebnisse der Intervention Sport ist die relativ kurze Interventionsdauer von einer Woche. Ferner ist auch die Aussagekraft eingeschränkt, da das Ausmaß an körperlicher Aktivität nur bedingt objektivierbar ist. Näherungsweise wurde dies jedoch mittels eines Aktometers erfasst. Auch wurde auf eine Kontrollgruppe ohne jegliche Intervention verzichtet.

Bezüglich der biologischen Parameter wurde aus den einzelnen pathophysiologischen Teilbereichen eine Auswahl getroffen. Zur genaueren Spezifizierung des Kynureninmetabolismus, hätte anstelle der Kynurenin zu Tryptophan Ratio als Marker der IDO Aktivität gegebenenfalls auch eine PCR Analyse zur mRNA Expression der IDO erfolgen können (Hughes et al., 2012).

Bei der Analyse der Studienlimitationen muss auch die statistische Aufarbeitung der Ergebnisse berücksichtigt werden. Aufgrund der zahlreichen erhobenen Parameter wurden multiple Testungen vorgenommen. Bezüglich des explorativen Studienansatzes wurde jedoch auf eine alpha Fehler Adjustierung mittels Bonferroni bewusst verzichtet, um mögliche relevante Ergebnisse nicht zu verschleiern (Perneger, 1998).

5.7 Stärken der Studie

Die größte Stärke unserer Studie sehen wir in einer detaillierten und klar strukturierten Studienplanung, sowie in der unseres Wissens, erstmaligen Durchführung eines longitudinalen Studiendesigns mit Vergleich der Interventionen Sport und Schonung bei zwei Patientengruppen, MD und SFD, sowie einer altersangepassten gesunden Kontrollgruppe. Auch wurde Wert darauf gelegt, interagierende biologische Systeme simultan mit psychometrischen Testungen zu untersuchen.

Der longitudinale Studienverlauf bietet zudem den Vorteil, die Stabilität der biologischen und psychometrischen Ergebnisse im Studienverlauf zu analysieren und somit Fluktuationen als ursächlich für divergierende Studienergebnisse zu vernachlässigen. Besonderen Wert haben wir auf das cross-over Design gelegt, um intra- und interindividuelle Effekte herausarbeiten zu können.

Die Zeitabstände der Messzeitpunkte wurden exakt eingehalten, oder in definiertem Abstand verschoben (bei Erkrankungen die das Immunsystem beeinflussen, wie beispielsweise ein Atemwegsinfekt). Dies ist insofern von Bedeutung, da ein Großteil der Studienpopulation weiblich war, und sich die biologischen Parameter zum Teil abhängig von der Zyklusphase verhalten.

Des Weiteren wurde nicht nur die klinische Population, sondern auch die Kontrollgruppe ausführlich gescreent, um eine adäquate Vergleichspopulation ohne latente psychiatrische Erkrankungen zu erhalten.

Neben der exakten Diagnosestellung wurde auch auf die Erfassung von Komorbiditäten Wert gelegt. Da die Diagnosekriterien für SFD in den einzelnen Klassifikationssystemen nicht vollständig übereinstimmen wurde der SSI-8, welcher gemäß Studien am validesten ist, zur Diagnosesicherung verwendet. Weiterhin erfolgte der Ausschluss von Probanden mit einer komorbiden Depression, um eine homogene Studienpopulation zu generieren, obwohl hierdurch viele mögliche Probanden ausgeschlossen werden mussten (Kapfhammer, 2008).

Darüber hinaus wurden Patienten mit organischen Erkrankungen, die das Immunsystem beeinflussen könnten, sowie Patienten mit andauernder Psychotherapie ausgeschlossen.

Weiterhin wurde berücksichtigt, dass zwischenzeitlich auftretende Erkrankungen, wie z.B. eine Erkältung das Immunsystem beeinflussen kann.

Um interagierende Störvariablen zu kontrollieren, erfolgte eine detaillierte Erhebung soziodemographischer Parameter und deren Beurteilung mittels Korrelationsanalysen.

Beim Vergleich mit anderen Studien ist weiterhin zu beachten, dass wir kein stationäres Setting verwendeten und somit eher die Realbedingungen nachempfunden wurden. Durch die Rekrutierung der Patientengruppen, und der Kontrollgruppe aus der Allgemeinbevölkerung ist jedoch die Krankheitsschwere bei MD und SFD nur als mittelgradig einzustufen, wohingegen vergleichbare Studien Patienten im stationären Umfeld mit schwereren Krankheitsausprägungen untersuchten.

Bezüglich der Verblindung sehen wir unser Studiendesign als sehr ausgereift an, da alle Teilnehmer bereits zu Beginn der Studie eine Nummer erhielten. Somit wurde ein gruppenunabhängiger Umgang mit den Probanden während der Studie sowie auch im Rahmen der biologischen Auswertung gewährleistet. Mittels dieser Art der Verblindung konnte somit auch die Reliabilität unserer Studie optimiert werden.

5.8 Ausblick

Bei psychiatrischen Erkrankungen, insbesondere Depressionen, aber auch somatoformen Störungen, ist in den letzten Jahrzehnten die Prävalenz stark angestiegen. Einige Ursachen diesbezüglich sind steigende psychosoziale Belastungen sowohl beruflich als auch privat, sowie veränderte Ernährungsgewohnheiten und eine verminderte körperliche Aktivität im Alltag (Lopresti et al., 2013).

Auch besteht bei psychiatrischen Erkrankungen eine erhöhte Hemmschwelle therapeutische Angebote wahrzunehmen, so dass einfach zu verwirklichende Selbsthilfestrategien wie körperlicher Aktivität eine große Rolle spielen.

In der aktuellen Forschung zu MD und SFD spielen sowohl das Neurotransmittersystem, insbesondere der Kynureninstoffwechsel, als auch die pro- und antiinflammatorischen Zytokine IL-6, TNF- α und IL-1RA eine maßgebliche Rolle. Bisher verwendete die Mehrheit der durchgeführten Studien ein Querschnittsdesign um ihre Hypothesen zu prüfen.

Zur objektiveren Beurteilung der Erkrankungen, in Abhängigkeit vom körperlichen Aktivitätsniveau, in Zusammenschau mit biologischen Parametern und psychometrischer Testung, verwendeten wir ein longitudinales Studiendesign. Durch die Vielzahl der erhobenen Parameter erfolgten multiple Vergleiche, somit weisen unsere Ergebnisse eher einen explorativen Charakter auf.

Ein Ziel dieses Studiendesigns war es zu klären, ob bisherige inkongruente psychobiologische Ergebnisse aufgrund von Fluktuationen im Neurotransmitter- und Zytokinspiegel zu erklären sind. Unsere Studie konnte über einen Zeitraum von 4 Monate keine signifikanten Fluktuationen in den Patientengruppen nachweisen.

Aus diesem Grund nehmen wir an, dass die teils divergenten Ergebnisse bisheriger Studien am ehesten aufgrund von Charakteristika der Studienpopulation, wie Krankheitsschwere, Krankheitsdauer, Komorbiditäten und soziodemographischen Charakteristika, wie Alter und BMI beruhen.

In zukünftigen Studien sollte man darauf achten, auch Patienten mit einem reduzierten körperlichen Aktivitätsniveau, sowie niedrigerem soziodemographischem Status einzuschließen, da diese mehr dem Gesamtkollektiv von MD und SFD entsprechen.

Möglicherweise könnten auch durch eine Verlängerung der Intervention Sport signifikante Ergebnisse bei den untersuchten biologischen Parametern erzielt werden. Um zu prüfen ob, beziehungsweise nach welchem Zeitrahmen, sich körperliche Aktivität in Veränderungen biologischer Parameter widerspiegelt, wäre es sinnvoll, biologische Parameter schon während des Interventionszeitraumes, beziehungsweise auch direkt im Anschluss an die Intervention zu bestimmen.

In diesem Zusammenhang ist auch zu beachten, dass neuroimmunologische Forschung empfindlich gegenüber Artefakten und Störfaktoren, wie Rauchen, Medikamente, Schlaf und Ernährung ist. Daher ist es wichtig diese Kofaktoren auch in künftigen Studien zu erheben. In unserer Studie zeigten sich diesbezüglich die größten Effekte durch den BMI.

Die signifikante Besserung der klinischen Symptome in beiden Patientengruppen durch die Intervention Sport wurde in unserer Studie in ihrer Signifikanz geschmälert, da sich die Ergebnisse der verwendeten psychometrischen Tests im Studienverlauf spontan besserten. Aus diesem Grund wäre es sinnvoll, in künftigen Studien zur Objektivierung eine klinische Abschlussdiagnostik, in Ergänzung zur psychometrischen Selbstbeurteilung durchzuführen.

Neben der therapeutischen Wirkung von körperlicher Aktivität darf jedoch auch die präventive Wirkung von Sport nicht vernachlässigt werden. Insbesondere, da gezeigt werden konnte, dass ein frühere Krankheitsbeginn und zahlreiche Krankheitsepisoden eine Therapieresistenz begünstigen, sowie über strukturelle Hirnschädigung (beispielsweise abnehmendes Hippocampusvolumen) zu einer Verschlechterung der geistigen Funktionen mit erhöhtem Alzheimerisiko führen (Moylan, 2013).

Zusammenfassend kann man die Empfehlung aussprechen, dass sich sportliche Aktivität, schon in geringen Mengen, sowohl bei MD, als auch bei SFD positiv auf die Krankheitssymptomatik und den Krankheitsverlauf auswirkt.

In unserer Studie profitierten Frauen mit somatoformer Symptomatik am deutlichsten von der Intervention Sport, so besserten sich neben SOMS-7 auch BDI und SCL-90 signifikant.

Es wäre interessant diesen Befund v.a. im Hinblick auf biologische Korrelate weiter zu untersuchen. Bei künftigen Studien sollte insbesondere auch auf die Vergleichbarkeit der Klassifikationskriterien geachtet werden, um die Ergebnisse objektiv beurteilen zu können.

Damit die positiven Auswirkungen von Sport auch in der ambulanten Therapie genutzt werden, wurde vor Kurzem das Rezept für Bewegung eingeführt (Dtsch Aerztebl, 2012). Die bereits gewonnenen Daten reichen aus, Sport als alleinige, beziehungsweise additive Therapieoption bei MD und SFD, sowie als Rückfallprophylaxe einzusetzen.

Als optimales Pensum zur Symptomverbesserung werden mindestens 20 Minuten an drei Tagen pro Woche empfohlen. Zur Verbesserung der Motivation und zur Verringerung der Abbruchrate, ist es wichtig, die körperliche Betätigung nach den Interessen des Patienten zu wählen, die Intensität und Häufigkeit der sportlichen Aktivität erst im Verlauf zu steigern, sowie regelmäßige therapeutische Gespräche zur Erfolgskontrolle einzuplanen (Craft and Perna, 2004).

Jedoch sollten neben regelmäßiger körperlicher Aktivität auch andere Lebensstilmodifikationen, wie ausreichender Schlaf, eine mediterrane Ernährung und Sonnenlichtexpositionen erfolgen (Lopresti et al., 2013).

Eine Frage die weiterhin ungelöst bestehen bleibt ist, inwiefern die neuroimmunologischen und neurochemischen Veränderungen pathophysiologisch eine Rolle spielen, oder nur Zufallsbefunde sind und nicht mit der klinischen Besserung in Zusammenhang stehen.

Allerdings ist die genaue Rolle der biologischen Parameter aufgrund der komplexen Interaktionen von Nervensystem, neuroendokrinem System und Immunsystem, die sich wechselseitig beeinflussen, nur schwierig zu identifizieren (Marques et al., 2007).

6 *Zusammenfassung*

Die vorliegende Arbeit untersucht psychobiologische Parameter bei Depression (MD) und somatoformer Störung (SFD) sowie ihre Beeinflussbarkeit durch körperliche Aktivität, respektive Inaktivität.

Ein besonderer Fokus wurde auf den Kynureninstoffwechsel gelegt, da dieser ein bedeutendes Bindeglied zwischen dem Neurotransmittermetabolismus und dem Immunsystem darstellt. Dysregulationen in diesen interagierenden Systemen wurden sowohl bei MD als auch bei SFD wiederholt beschrieben. Demgegenüber bestehen Hinweise, dass körperliche Aktivität pathologische Auffälligkeiten biologischer Systeme ausgleichen kann und das psychische Befinden positiv beeinflusst.

Da bei MD und SFD bisher keine Längsschnittuntersuchung zur Stabilität von Tryptophanmetaboliten in Verbindung mit pro- und antiinflammatorischen Zytokinen vorlag, war ein weiteres Ziel, diese Parameter im Studienverlauf auf ihre Stabilität zu untersuchen. Hierfür wurden nur die Messzeitpunkte ohne Intervention verwendet, welche im Abstand von 4 Wochen stattfanden.

Methodik:

Zur Datengewinnung analysierten wir die Blutproben (Serum) und psychometrischen Variablen von 117 Probanden (19-65 Jahre), bestehend aus 39 Probanden mit MD (gemäß DSM-IV und ohne Somatisierungskriterien), 27 mit SFD (ohne Depression; bei Männern SSI-6, bei Frauen SSI-8) und 51 gesunden Probanden (KG).

Im Bereich des Aminosäuremetabolismus wurde Tryptophan, die Ausgangssubstanz sowohl für den Serotoninmetabolismus, als auch für den Kynureninmetabolismus, gemessen. Als Marker für Serotonin wurde dessen Abbauprodukt 5-Hydroxyindolessigsäure bestimmt. Zur Analyse des Kynureninstoffwechsels wurde die Kynureninsäure als Parameter der neuroprotektiven Achse und 3-Hydroxykynurenin als Parameter der neurotoxischen Achse gemessen. Aufgrund des vorbeschriebenen engen funktionellen Zusammenhanges zwischen Zytokinen und dem Kynureninstoffwechsel wurden die proinflammatorischen Zytokine IL-6 und TNF- α bestimmt, sowie als antiinflammatorischer Marker IL-1RA.

Ergebnisse:

Die untersuchten biologischen Parameter wiesen im Gegensatz zu den psychometrischen Parametern, zwischen den einzelnen Messzeitpunkten ohne Intervention, keine signifikanten Schwankungen auf, so dass ein valider Gruppenvergleich möglich war.

Entgegen unserer Erwartungen konnten wir die Ergebnisse einer verminderten Tryptophankonzentration bei MD und bei SFD nicht bestätigen. Allerdings zeigten sich Hinweise auf eine Tryptophanerniedrigung und eine vermehrte IDO Aktivität bei SFD, jedoch ohne das Signifikanzniveau zu erreichen.

Eine mögliche Ursache für den fehlenden Gruppenunterschied bei MD könnte das Altersniveau unserer Population sein. So wurde bei steigendem Alter ein vermehrter Tryptophanabbau und somit erniedrigte Tryptophanspiegel beschrieben. Dementsprechend zeigte sich in unserer Studie, mit vorwiegend jungen Probanden, bei MD eine signifikant negative Korrelation zwischen Tryptophan und Alter. Ein weiterer Punkt, der die fehlenden Gruppenunterschiede, insbesondere bei MD, erklären könnte, ist die fehlende Subdifferenzierung in der Depressionsgruppe, da vor allem beim melancholischen Subtyp der Depression Auffälligkeiten im Tryptophanmetabolismus beschrieben werden. Weiterhin werden Dysregulationen im Tryptophankatabolismus, insbesondere bei einem vermehrten Vorliegen psychosomatischer Symptome und Suizidalität beschrieben, welche in unserer Studie bei MD als Ausschlusskriterien galten.

In der geschlechtergetrennten Subgruppenanalyse zeigten sich signifikant verminderte 5-HIAA Spiegel bei Frauen mit Depression im Vergleich zu KG und SFD. Dieser Befund, wenn auch nur in der Subgruppe Frauen, ist konkordant mit zahlreichen Vorstudien zur Serotoninmangelhypothese bei Depression.

Vorbefunde erhöhter Serumkonzentrationen proinflammatorischer Zytokine bei MD konnten in unserer Studie nicht bestätigt werden. Eine mögliche Ursache für den fehlenden Gruppenunterschied, sowohl bei $\text{TNF-}\alpha$ als auch bei IL-6, könnte auch hier die Zusammensetzung unserer Studienpopulation, mit vorwiegend jungen Probanden sein. Dementsprechend wurden bei älteren Personen erhöhte $\text{TNF-}\alpha$ Konzentrationen festgestellt. Auch wird ein proinflammatorischer Zytokinstatus vor allem bei rezidivierenden depressiven Episoden und Patienten ohne antidepressiver Therapie beschrieben. Wohingegen unsere Studienpopulation aus ambulanten Patienten mit weniger schweren Verläufen der Depression sowie ca. 20% iger psychopharmakologischer Vorbehandlung bestand.

Die erhobenen biologischen Parameter zeigten in unserer Studie kein charakteristisches Profil für die einzelnen Patientengruppen, insbesondere konnte bei MD nicht der bereits mehrfach beschriebene proinflammatorische Immunstatus mit Erhöhung von $\text{TNF-}\alpha$ und IL-6 nachgewiesen werden.

Eine mögliche Ursache für fehlende signifikante Gruppenunterschiede bezüglich der SFD-Patienten ist möglicherweise auch die Tatsache, dass Patienten mit stabil eingestellter psychopharmakologischer Medikation in die Studie aufgenommen wurden, und Antidepressiva psychoneuroimmunologische Parameter beeinflussen können. So zeigten sich in unserer Studie bei einer Subgruppe ohne Medikation signifikante Gruppenunterschiede im Kynureninstoffwechsel.

Dies weist auf die Bedeutung des Kynureninstoffwechsels in der Pathophysiologie psychiatrischer Erkrankungen hin, wo er sowohl ein Bindeglied von Neurotransmitter und Immunsystem darstellt, als auch genetische Komponenten und Umweltfaktoren miteinbezieht.

Als ursächlich für die positiven Auswirkungen körperlicher Aktivität wird eine Modulation der bei MD und SFD postulierten proinflammatorischen Stoffwechsellaage beschrieben.

Entgegen unserer Erwartungen führten die Interventionen Sport und Schonung jedoch nur zu geringfügigen biologischen Veränderungen. So konnte durch Sport zwar nicht die vorgeschriebene Tryptophanerhöhung gezeigt werden, allerdings konnte nach der Intervention Ruhe eine signifikant erniedrigte Tryptophankonzentration bei SFD im Vergleich zu KG ($p=0,03$) und MD ($p=0,046$) nachgewiesen werden. Auch konnten signifikant erniedrigte 5-HIAA Konzentrationen bei SFD nach der Intervention Ruhe festgestellt werden. Trotz fehlender signifikanter biologischer Veränderung durch die Intervention Sport zeigen die signifikanten Verbesserungen der Psychopathologie, dass körperliche Aktivität sowohl zu einer Symptomreduktion bei Depression als auch bei somatoformer Störung führt. Am meisten profitierten Frauen der Gruppe SFD von der Intervention Sport.

Bei MD bestätigt unser Ergebnis Befunde, die Sport als ebenso effektiv wie eine Therapie mit Antidepressiva ansehen. Im Gegensatz dazu zeigte sich jedoch nur in der Kontrollgruppe die erwartete Verschlechterung des affektiven Befindens durch die Intervention Ruhe.

Bei der Analyse von Korrelationen, konnten bei den Parametern des Kynurenin- und Serotoninstoffwechsels, sowie bei den Zytokinen keine über alle Messzeitpunkte persistierenden relevanten Korrelationen mit BDI, SOMS-7 und SCL-90 nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung:

Unsere Studie konnte konkordant zu Vorbefunden zeigen, dass sich körperliche Aktivität nicht nur in der gesunden Allgemeinbevölkerung, sondern auch bei psychiatrischen Erkrankungen, unabhängig von der Intensität, positiv auf das mentale Befinden auswirkt.

Aus diesem Grund ist unser Studienergebnis, dass insbesondere bei SFD schon kurzes (7 Tage) moderates körperliches Training zu einer deutlichen Symptomlinderung, sowie einer signifikanten Stimmungsverbesserung führt für den Alltag sehr relevant, da die Patienten so leichter zu Sport motiviert werden können.

Aufgrund dessen sollte körperliche Aktivität sowohl als therapeutische, als auch als präventive Therapiestrategie bei psychischen Erkrankungen wie MD und SFD verstärkt eingesetzt werden. Ein erster Schritt ist das kürzlich eingeführte, ärztlich zu verordnende Rezept für Bewegung. Ein weiterer Punkt der für diese Therapieoption spricht ist die leichte, kostengünstige und individuell variable Durchführbarkeit, sowie die geringe Nebenwirkungsrate. Dies ist auch relevant, da ca. 30% der Patienten mit Depression nicht auf die bisher verfügbaren Antidepressiva ansprechen, und auch bei SFD nur eingeschränkte Therapieoptionen bestehen.

Teile der Ergebnisse dieser Arbeit sind in der Dissertation von Theresa Stapf (Analyse zellulärer Parameter), sowie in folgenden Studien veröffentlicht: (Euteneuer et al., 2011a, 2011b; Hennings et al., 2012, 2013).

7 *Anhang*

7.1 Abkürzungsverzeichnis

3-HK: 3-Hydroxykynurenin

5-HIAA: 5-Hydroxyindolessigsäure

5-HT: 5-Hydroxytryptamin

BDNF: brain derived neurotrophic factor

BDI: Beck-Depressions-Inventar

BMI: body mass index (Körpergewichtsindex)

COX-2 Hemmer: Cyclooxygenase 2 Hemmer

DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual 4. Ausgabe

DFG: Deutsche Forschungsgemeinschaft

EEG: Elektroenzephalographie

ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay

FFKA: Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität

FPI-R: Freiburger Persönlichkeitsinventar-revised

F-SozU: Fragebogen zur sozialen Unterstützung

GSI: Global Severity Index

HPA Achse: Hypothalamus-Hypophysen Nebennierenachse

HPLC: High-performance liquid chromatographie

ICD- 10: International Classification of Diseases 10. Ausgabe

IDO: indoleamine 2,3-dioxygenase

IL-1RA: Interleukin 1 Rezeptorantagonist

IL-6 : Interleukin 6

INF- α : Interferon alpha

INF- γ : Interferon gamma

IRS: Inflammatory Response System

KYN: Kynurenin

KYNA: Kynureninsäure

KG: Kontrollgruppe

MAO-A Hemmer: Monoaminoxidase A Hemmer

MD: Major Depression – Depression gemäß DSM-IV

MRT: Magnetresonanztomographie

MZP: Messzeitpunkt

NAD: Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid

NK-Zellen: Natürliche Killerzellen

NMDA Rezeptor: N-Methyl-D-Aspartat

PSDI: Positiv Symptom Distress Index

PST: Positiv Symptom Total

SCL-90 R : Symptom Checkliste – 90 Revised

SFD: Somatoform Disorder – somatoforme Störung

SKID-II: Strukturiertes klinisches Interview gemäß DSM-IV

SOMS-2/7: Screening für somatoforme Störungen 2/7

SSI-6/8: Somatoformer Symptomindex 6/8

SSRI: Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer

T nr: Messung nach Ruhe

T ns: Messung nach Sport

T vr: Messung vor Ruhe

T vs: Messung vor Sport

TDO: Tryptophan 2,3-dioxygenase

TICS-K: Trier Inventar für chronischen Stress

TNF- α : Tumornekrosefaktor alpha

TRP: Tryptophan

WHO: World Health Organisation

ZNS: Zentrales Nervensystem

7.2 Graphikverzeichnis

Diagramm 1: 5 - Jahresmortalität bei Patienten mit MD	12
Diagramm 2: Ätiopathogenese der Depression.....	18
Diagramm 3: Darstellung der Probandenrekrutierung	34
Diagramm 4: Anteil an Antidepressiva in den Patientengruppen.....	56
Diagramm 5: SOMS-7 am 1. Messzeitpunkt - Geschlechtergetrennt	63
Diagramm 6: SOMS-7 Summe im 12-wöchigen Studienverlauf (inklusive Interventionen) ...	65
Diagramm 7: TICS-K-Summenscore am 1. Messzeitpunkt – Geschlechtergetrennt.....	67
Diagramm 8: SCL-90 Summenscore am Messzeitpunkt 1 - Geschlechtergetrennt	68
Diagramm 9: SCL-90 Summe im 12-wöchigen Studienverlauf (inklusive Interventionen).....	69
Diagramm 10: Tryptophan (ng/mg) im 12-wöchigen Studienverlauf (inklusive Interventionen)	80
Diagramm 11: 5-HIAA (ng/mg) im 12-wöchigen Studienverlauf (inklusive Interventionen) ...	81
Diagramm 12: Kynurenin (ng/mg) im 12-wöchigen Studienverlauf (inklusive Intervention)...	83
Diagramm 13: Kynureninsäure (ng/mg) im 12-wöchigen Studienverlauf (inklusive Intervention).....	85
Diagramm 14: 3-Hydroxykynurenin (ng/mg) im 12-wöchigen Studienverlauf (inklusive Intervention).....	86
Diagramm 15: Ratio Kynureninsäure zu Kynurenin im 12-wöchigen Studienverlauf (inklusive Intervention).....	88
Diagramm 16: Ratio 3-Hydroxykynurenin zu Kynurenin im 12-wöchigen Studienverlauf (inklusive Intervention)	90
Diagramm 17: Ratio Kynurenin /Tryptophan im 12-wöchigen Studienverlauf (inklusive Intervention).....	92
Diagramm 18: Interleukin 1 Rezeptorantagonist im 12-wöchigen Studienverlauf (inklusive Intervention).....	93
Diagramm 19: IL-6 im 12-wöchigen Studienverlauf (inklusive Interventionen).....	95
Diagramm 20: TNF- α im 12-wöchigen Studienverlauf (inklusive Intervention).....	96
 Tabelle 1: Soziodemographische Beschreibung der Gruppen und Homogenitätsvergleich	55
Tabelle 2: Komorbiditäten in der Studienpopulation	56
Tabelle 3: BDI im 12-wöchigen Studienverlauf	61
Tabelle 4: Gesamtsummenscore des SOMS-7 zu allen Messzeitpunkten	62
Tabelle 5: SCL-90 Summenscore (GS und (SD)) im 12- wöchigen Studienverlauf	67
Tabelle 6: SCL-90 Subskalen	70

Tabelle 7: Spearman Korrelation der biologischen Parameter an den einzelnen MZP	73
Tabelle 8: Basisgruppenvergleich ohne Intervention	74
Tabelle 9: Basisgruppenvergleich ohne Intervention	75
Tabelle 10: Deskriptive Statistik von 5-HIAA in der Subgruppe Frauen	76
Tabelle 11: Basisgruppenvergleich in einer Subgruppe ohne Pharmaka	77
Tabelle 12: Deskriptive Statistik Tryptophan: Vergleich der Interventionen	78
Tabelle 13: Deskriptive Statistik 5-HIAA: Vergleich der Interventionen	80
Tabelle 14: Deskriptive Statistik Kynurenin: Vergleich der Interventionen	82
Tabelle 15: Deskriptive Statistik Kynureninsäure: Vergleich der Interventionen	83
Tabelle 16: Deskriptive Statistik 3-Hydroxykynurenin: Vergleich der Interventionen	85
Tabelle 17: Deskriptive Statistik der Ratio Kynureninsäure/Kynurenin: Vergleich der Interventionen	87
Tabelle 18: Deskriptive Statistik der Ratio 3-Hydroxykynurenin/Kynurenin: Vergleich der Interventionen	88
Tabelle 19: Deskriptive Statistik der Ratio Kynurenin zu Tryptophan: Vergleich der Interventionen	90
Tabelle 20: Deskriptive Statistik von IL-1RA: Vergleich der Intervention	92
Tabelle 21: Deskriptive Statistik von Interleukin 6: Vergleich der Interventionen	94
Tabelle 22: Deskriptive Statistik von TNF- α : Vergleich der Interventionen	95
Tabelle 23: Korrelationen zwischen biologischen und soziodemographischen Parametern	98
Abbildung 1 : Studienablauf	40
Abbildung 2: Algometrie	42
Abbildung 3: Aktometer:	44

7.3 Probandenrekrutierung

7.3.1 Informationsblatt für Ärzte und Psychologen

DFG-Studie

Einfluss körperlicher Aktivität auf psychoneuroimmunologische Besonderheiten bei Patienten mit Depression oder Somatisierungssyndrom

Hypothesen:

Steht der spezifisch veränderte Immunstatus bei Depressiven und bei Patienten mit Somatisierungsstörung in Zusammenhang mit deren verminderter körperlicher Aktivität? Besteht die Möglichkeit, dass sich die psychoneuroimmunologischen Parameter unter körperlicher Aktivität normalisieren? Weiterhin stellt sich die Frage inwieweit die veränderten immunologischen Parameter auch die Schmerzschwelle beeinflussen.

Messungen:

1. Psychobiologischer Variablen: Immunparameter,
Aminosäuren (v.a. Tryptophan und seine Rolle im
Kynureninstoffwechsel)
2. Psychometrischer Parameter: Depressivität, chronischer Stress, Schlafverhalten
3. Schmerzschwellenveränderung unter den Interventionen

Labormethoden:

Luminex und ELISA zur Bestimmung der Immunparameter
FACS-Analyse zur Bestimmung von T-Lymphozyten Subpopulationen
ELECSYS zur Cortisolbestimmung

Studiendesign:

- 1 experimentelle Studie mit 3 Probandenkollektiven
(Depressive Patienten, Somatisierungspatienten und gesunde Kontrollgruppe)
- 2 12-wöchiger Studienverlauf:
6 Messzeitpunkte: jeweils Blutentnahme, Schmerzschwellenmessung und
Fragebögen (BDI, SOMS-7, SCL, TICS)
- 3 2 Interventionen: -eine Woche gesteigerte körperliche Aktivität
-eine Woche Schonung jeweils Führung von Schlaf- und Ernährungsprotokollen

Probandenzielgruppe München :

- Patienten mit Major Depression nach DSM-IV
(medikamentös stabil eingestellt, bzw. ohne Medikation)
- Patienten mit Somatisierungssyndrom nach DSM-IV
- Alter: 18-65
- Ausschlusskriterien:
 - Schizophrenie
 - Erkrankungen die das Immunsystem beeinflussen (akute bzw. chron. Erkrankungen und Infektionen)
 - Einnahme immunkompetenter Medikamente

Ziel der Studie ist der Vergleich von psychoneuroimmunologischen Parameter Depressiver Patienten und Patienten mit Somatisierungssyndrom sowie der Vergleich mit den Werten gesunder Kontrollprobanden.

Kontakt:

...

7.3.2 Flyer zur Rekrutierung von Probanden für die Gruppe MD

Beeinflusst Sport Immunsystem und Psyche?

Haben Sie **Interesse, an einer Studie** teilzunehmen?
(Vergütung: 100 Euro)

Die Psychiatrische Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München führt zusammen mit der Philipps Universität Marburg (Fachbereich Psychologie) eine

Studie zur Auswirkung körperlicher Aktivität und Schonverhalten auf das Immunsystem und das psychische Befinden durch.

Wir suchen Interessenten (Alter 18-65), die an einer Depression leiden.

Ablauf:

- 4 12-wöchiger Studienverlauf:
- 5 6 Termine mit Blutentnahme, Schmerzschwellenmessung (Bestimmung, ab welcher Stärke Druck als unangenehm empfunden wird).
und Ausfüllen verschiedener Fragebögen
- 6 1 Woche körperliche Aktivität (ca. 30 min. Gymnastik pro Tag)

1 Woche körperliche Schonung und Führen eines Schlaf- und Ernährungsprotokolls

Alle erhobenen Daten werden anonymisiert.

Die Aufwandsentschädigung beträgt 100 Euro pro Teilnehmer.

Bei Interesse und für weitere Informationen melden Sie sich bitte bei

...

Beeinflusst Sport Immunsystem und Psyche?

Haben Sie **Interesse, an einer Studie** teilzunehmen?
(Vergütung: 100 Euro)

Die Psychiatrische Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München führt zusammen mit der Philipps Universität Marburg (Fachbereich Psychologie) eine

Studie zur Auswirkung körperlicher Aktivität und Schonverhalten auf das Immunsystem und das psychische Befinden durch.

Wir suchen Interessenten (Alter:18-65), die folgende Teilnahmebedingungen erfüllen:

- mehrere körperliche Symptome, für die sich keine ausreichende medizinische Erklärung finden lässt, z.B.
 - **Reizdarmsyndrom**
 - **chronisches Erschöpfungssyndrom**
 - **Brustschmerzen ohne erkennbare Ursache**
 - **Fibromyalgie**
 - **unklare Herzbeschwerden**

oder

- vermutetes **Somatisierungssyndrom/somatoforme Störung**

Ablauf:

- 1 12-wöchiger Studienverlauf:
- 2 6 Termine mit Blutentnahme, Schmerzschwellenmessung (Bestimmung, ab welcher Stärke Druck als unangenehm empfunden wird).
und Ausfüllen verschiedener Fragebögen
- 3 1 Woche körperliche Aktivität (ca. 30 min. Gymnastik pro Tag)

1 Woche körperliche Schonung und
Führen eines Schlaf- und Ernährungsprotokolls

Alle erhobenen Daten werden anonymisiert.
Die Aufwandsentschädigung beträgt 100 Euro pro Teilnehmer.

Bei Interesse und für weitere Informationen melden Sie sich bitte bei:

...

7.3.4 Flyer zur Rekrutierung von Probanden für die Kontrollgruppe

Beeinflusst Sport Immunsystem und Psyche?

Haben Sie **Interesse, an einer Studie** teilzunehmen?
(Vergütung: 100 Euro)

Die Psychiatrische Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München führt zusammen mit der Philipps Universität Marburg (Fachbereich Psychologie) eine

Studie zur Auswirkung körperlicher Aktivität und Schonverhalten auf das Immunsystem und das psychische Befinden durch.

Wir suchen Interessenten (Alter:30-65), die als gesunde Probanden an der Studie teilnehmen.

Ablauf:

- 7 12-wöchiger Studienverlauf:
- 8 6 Termine mit Blutentnahme, Schmerzschwellenmessung (Bestimmung, ab welcher Stärke Druck als unangenehm empfunden wird).
und Ausfüllen verschiedener Fragebögen
- 9 1 Woche körperliche Aktivität (ca. 30 min. Gymnastik pro Tag)

1 Woche körperliche Schonung und Führen eines Schlaf- und Ernährungsprotokolls

Alle erhobenen Daten werden anonymisiert.

Die Aufwandsentschädigung beträgt 100 Euro pro Teilnehmer.

Bei Interesse und für weitere Informationen melden Sie sich bitte bei:

...

7.3.5 Telefontermin

Information:

- 12 Wochen, 7 Untersuchungstermine:
 - 1 Diagnostiktermin (FB, Interview)
 - 6 Untersuchungstermine (FB, körperliche Untersuchungen – bei Nachfrage: Blutentnahme, Schmerzschwelle bestimmen)
 - Fachbereich Psychologie in Marburg
 - 2 Versuchswochen:
 - 1 Woche schonen, möglichst wenig tun
 - 1 Woche täglich leichte Übungen
- Schlaf- und Ernährungsprotokoll, Aktometer (Gerät, das wie Armbanduhr getragen, misst Bewegung)
 - Schweigepflicht, Datenschutz, Freiwilligkeit
 - Vergütung:
 - 100 €, Therapieplatz, ausführliche Diagnostik
 - Fragen?

Jetzt würde ich Ihnen zunächst einige Fragen stellen, um zu sehen, ob Sie für die Untersuchung in Frage kommen.

Gruppe:

- niedergeschlagene Stimmung oder keine Freude mehr an Aktivitäten, die früher Freude bereitet? ☐ ja ☐ nein
- Körperliche Beschwerden, für die Arzt keine (ausreichende) Erklärung gefunden hat? (CAVE! Nur wirklich stichhaltige Diagnosen!)
☐ ja ☐ nein

Ausschlusskriterien:

- Schizophrenie ☐ ja ☐ nein
 - Nehmen Sie Drogen? ☐ ja ☐ nein
- Wenn ja, wie häufig? Könnten Sie sich vorstellen, mindestens 2 Wochen vor Beginn und während der Studie auf den Konsum zu verzichten? ☐ ja ☐ nein
- schwere Suchtmittelabhängigkeit ☐ ja ☐ nein
 - neurologische Erkrankung ☐ ja ☐ nein
 - Erkrankungen aus rheumatoidem Formenkreis ☐ ja ☐ nein
 - akute u./o. chronische virale / bakterielle Infektion ☐ ja ☐ nein
 - Psychopharmaka (letzte 2 Wo.) ☐ ja ☐ nein
 - immunkompetente Medikamente (letzte 2 Wo.) ☐ ja ☐ nein
 - aktuell Psychotherapie ☐ ja ☐ nein
 - erkennbare körperliche Verletzung ☐ ja ☐ nein

- KG: aktuell diagnostizierte psychische Störung ☐ ja ☐ nein

1. Bisher geeignet. Interesse? Dann Termin für weitere Information zur Studie und Teilnahmebedingungen, dazu Interview (etwa 60 Minuten).

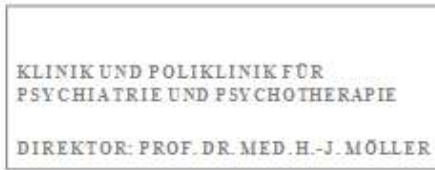
Name: _____

Termin: _____

Leider nicht geeignet für Studienteilnahme, da XYZ (s. oben). Trotzdem vielen Dank für Ihr Interesse! Haben Sie vielleicht Interesse an anderen Studien, für die Sie geeignet sind , mitzumachen? Dann könnten sich entsprechende Mitarbeiter mit Ihnen in Verbindung setzen, wenn sich etwas Passendes ergibt.

7.4 Studiendurchführung

7.4.1 Informationsblatt



Klinikum der Universität München · Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Laborsektion PNI & TDM · Nußbaumstr. 7 · D-80336 München · Germany

Priv.-Doz. Dr. med. Markus J. Schwarz
Laborsektion Psycho-Neuro-Immunologie
und
Therapeutisches Drug-Monitoring

Telefon +49 89 5160 - 5496
E-Mail Markus.Schwarz@med.uni-
muenchen.de
www.klinikum.uni-muenchen.de

Postanschrift:
Nußbaumstr. 7
D-80336 München

Ihr Zeichen:

Unser Zeichen:

München, 07.12.2014

Projekt Nr. 197-08

Studie zur Messung des Einflusses körperlicher Aktivität auf psychoneuroimmunologische Besonderheiten bei Depression und Somatoformer Störung

Informationsblatt zur Studie

Im Rahmen einer wissenschaftlichen Studie an der Psychiatrischen Klinik der Universität München wird die Auswirkung von körperlicher Aktivität und Passivität bei psychischen und psychosomatischen Beschwerden untersucht. Neben den Auswirkungen auf das subjektive Befinden werden hierzu auch biologische Variablen über Blutproben analysiert. Es geht um ein verbessertes Verständnis für die Prozesse, die vor allem bei Depressionen sowie bei „psychosomatischen Beschwerden“ beteiligt sind. Zum Vergleich sollen auch die Daten von gesunden Personen erhoben werden.

Zur Durchführung der Untersuchung soll Ihnen im Laufe der nächsten 12 Wochen an 6 ausgewählten Tagen jeweils morgens Blut abgenommen werden (je ca. 20 ml, dies entspricht einer Gesamtmenge von ca. 120 ml in einem Zeitraum von 12 Wochen). Zusätzlich werden Sie gebeten, Fragebögen auszufüllen sowie an Interviews zur Erhebung aktueller und vergangener Beschwerden teilzunehmen.

Auch eine genaue Erfassung Ihrer Schlaf-, Aktivitäts- und Ernährungsgewohnheiten ist notwendig, um die biologischen Informationen entsprechend interpretieren zu können.

Zusätzlich wird erhoben, wie schmerzempfindlich Sie sind. Es wird dazu auf Stellen des Körpers, die üblicherweise nicht druckempfindlich sind, ein leichter Druck ausgeübt. Sie haben selbst in der Hand, mitzuteilen, wann der Druck schmerzhaft wird, so dass dann die Messung beendet wird. Es wird also die untere Schmerzschwelle erfasst, nicht die maximal aushaltbare Schmerzstärke, so dass die Intensität unproblematisch ist.

Innerhalb der nächsten 12 Wochen sollen Sie an jeweils einer Woche an einem besonderen Aktivitätsprogramm teilnehmen, an einer weiteren Woche an einer „Passiv-Bedingung“. Während der Woche mit dem Aktivitätsprogramm sollten Sie jeden Tag 30 Minuten lang verschiedene Gymnastikübungen durchführen. Vor Beginn dieser Woche erhalten Sie genaue Informationen sowie zur Veranschaulichung ein Trainingsposter, welche Übungen Ihnen vorgeschlagen werden. Es handelt sich dabei um übliche gymnastische Übungen, wie sie zum Beispiel in Fitness-Programmen angeboten werden. Auch für die Woche, in der Sie besonders passiv sein sollen, erhalten Sie genaue schriftliche Informationen. Sie können in dieser Woche alle dringend notwendigen körperlichen Aktivitäten durchführen, sollten jedoch möglichst viel Zeit sitzend oder liegend verbringen. Auch hierzu wird der genaue Plan, wie diese Woche gestaltet werden soll, mit Ihnen zum gegebenen Zeitpunkt besprochen. Sowohl während der Aktiv-Woche als auch während der Passiv-Woche sollen Sie ein kleines Gerät tragen (ähnlich einer Armbanduhr), das Ihr körperliches Aktivitätsniveau registriert.

Aus den Blutproben werden verschiedene Merkmale Ihrer Immunaktivität sowie andere biochemische Variablen erhoben. Soweit Sie es wünschen, werden Ihnen Ergebnisse am Ende der Studie mitgeteilt. Dies kann allerdings erst nach Erhebung und Auswertung von allen Studienteilnehmern erfolgen, also voraussichtlich erst Anfang 2010.

Als kleines Dankeschön für die Studienteilnahme erhalten Sie nach Abschluss der 12-wöchigen Untersuchungsperiode eine Aufwandsentschädigung von **100 Euro**. Der Zeitaufwand bei der Durchführung der Studie wird durch ein ausführliches Auswahlgespräch zu Beginn (ca. 1 Stunde) sowie durch 6 weitere Besuche im Gebäude der Psychiatrischen Klinik, Nußbaumstr. 7, 80336 München, gekennzeichnet sein, die jeweils durchschnittlich 30 Minuten Zeit von Ihnen beanspruchen werden. Sollten sich im Rahmen dieser Erhebungsphase deutliche Verschlechterung Ihres Befindens einstellen, so bitten wir Sie, sich an die unten genannte Kontaktperson zu wenden. Auch die Behandlungsmöglichkeiten der Ambulanz der Psychiatrischen Klinik der Universität München stehen Ihnen zur Verfügung (Telefon 089-5160-5511; bitte darauf hinweisen, dass Sie Studienpatient sind; Adresse: Nußbaumstr. 7, 80336 München).

Soweit Ihre Beschwerden auch am Ende der 12-wöchigen Untersuchungsperiode noch weiter bestehen, bieten wir Ihnen ein ausführliches Informationsgespräch an, welche Behandlungsmethoden bei dem bei Ihnen vorliegenden Krankheitsbild wissenschaftlich belegt sind, und wie Sie einen entsprechenden Behandlungsplatz bekommen können.

Die Teilnahme an der Therapiestudie ist kostenfrei und freiwillig. Eine Fahrtkostenerstattung über die oben genannte Aufwandsentschädigung hinaus ist leider nicht möglich. Der Rücktritt von Ihrem Einverständnis zur Teilnahme ist jederzeit möglich und mit keinerlei Kosten oder anderweitigen Verpflichtungen für Sie verbunden.

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde über sie erhoben und nur in verschlüsselter (pseudonymisierter) Form gespeichert, d.h. weder Ihr Name noch ihre Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode.

Es kann Einsicht in die Originaldaten durch autorisierte Personen (Gesundheitsbehörden, Studienmonitore der Deutschen Forschungsgemeinschaft) genommen werden.

Im Falle eines Widerrufs der Einwilligung werden die gespeicherten Daten weiter verwendet.

Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt:

PD Dr. Markus J. Schwarz, München (Studienleiter München)

Dr. Francisco Pedrosa Gil, München

Prof. Dr. Winfried Rief, Marburg (Hauptverantwortlicher der Studie)

Die Unterlagen werden verschlossen und damit für unbefugte unzugänglich beim Studienleiter in München bzw. beim Hauptverantwortlichen der Studie in Marburg für die Dauer von 10 Jahren aufbewahrt.

Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit meiner persönlichen Daten ebenfalls gewährleistet, wenn überhaupt, werden die Daten in verschlüsselter Form verwendet.

Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie an dieser Studie teilnehmen und damit die Erforschung der biologischen und psychologischen Aspekte bei Depression und psychosomatischen Beschwerden unterstützen.

Mit freundlichen Grüßen,

Priv.-Doz. Dr. med. Markus J. Schwarz

Kontakt für Nachfragen bezüglich der Studie:

Priv.-Doz. Dr. med. Markus J. Schwarz

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Klinikum der Universität München, Nußbaumstr. 7, 80336 München

Tel.: 089-5160-2761

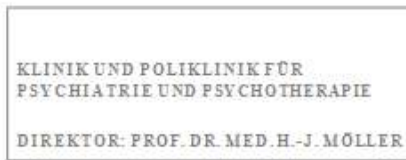
E-Mail: Markus.Schwarz@med.uni-muenchen.de

Kontakt für eventuelle Zwischenfälle:

Poliklinik und Institutsambulanz

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

7.4.2 Einverständniserklärung



Klinikum der Universität München, Nußbaumstr. 7, 80336 München

Tel.: 089-5160-5511

Klinikum der Universität München · Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Laborsektion PNI & TDM · Nußbaumstr. 7 · D-80336 München · Germany

Priv.-Doz. Dr. med. Markus J. Schwarz
Laborsektion Psycho-Neuro-Immunologie
und
Therapeutisches Drug-Monitoring

Telefon +49 89 5160 - 5496
E-Mail Markus.Schwarz@med.uni-
muenchen.de
www.klinikum.uni-muenchen.de

Postanschrift:
Nußbaumstr. 7
D-80336 München

Ihr Zeichen:

Unser Zeichen:

München, 07.12.2014

Studie zur Messung des Einflusses körperlicher Aktivität auf psychoneuroimmunologische Besonderheiten bei Depression und Somatoformer Störung

Einverständniserklärung

Ich wurde von Frau/Herrn

ausführlich über die Inhalte und den Ablauf der Studie

„Studie zur Messung des Einflusses körperlicher Aktivität auf psychoneuroimmunologische Besonderheiten bei Depression und Somatoformer Störung“

informiert, die an der Psychiatrischen Klinik der Universität München durchgeführt wird. Ich habe zusätzlich ein Informationsblatt mit näheren Informationen zu Zielen und zum genauen Ablauf der Studie erhalten. An sechs verschiedenen Terminen, die jeweils etwa eine halbe Stunde betragen, wird einmalig eine diagnostische Untersuchung durchgeführt und sechs Mal Blut (je ca. 20 ml, dies entspricht einer Gesamtmenge von ca. 120 ml in einem Zeitraum von 12 Wochen) abgenommen. Aus den Blutproben werden verschiedene Merkmale der Immunaktivität sowie andere biochemische Variablen erhoben. Die Blutproben werden nur zu dem angegebenen Zweck erhoben und verwertet, sowie nur in verschlüsselter Form markiert.

Ich wurde darüber informiert, dass die Teilnahme an der Studie absolut freiwillig ist. Ich kann meine Teilnahme jederzeit widerrufen. Im Falle eines Rücktritts entstehen für mich keinerlei Kosten oder anderweitige Verpflichtungen. Wenn ich es wünsche werden sämtliche bis dahin von mir erhobenen persönlichen Daten gelöscht und die bis dahin gesammelten Blutproben vernichtet.

Ich bin mir darüber bewusst, dass die in Aussicht gestellte Aufwandsentschädigung von 100 € nur nach regulärem Abschluss der Datenerhebung ausgezahlt werden kann; weitere Kosten können von meiner Seite aus der Studienleitung gegenüber nicht in Rechnung gestellt werden.

Ich habe alle Informationen gelesen und verstanden. Ich erkläre mich hiermit bereit, an der Studie teilzunehmen.

Mir wird ein unterschriebenes Exemplar dieser Einverständniserklärung und der nachfolgenden Erklärung zum Datenschutz ausgehändigt.

Nach Abschluss der Studie möchte ich über Ergebnisse informiert werden:

ja ☐ nein ☐

Name -----

Datum -----

Unterschrift -----

Anlage: Erklärung zum Datenschutz

7.4.3 Datenschutzerklärung

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde über sie erhoben, und nur in verschlüsselter (pseudonymisierter) Form gespeichert, d.h. weder Ihr Name noch ihre Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode.

Es kann Einsicht in die Originaldaten durch autorisierte Personen (Gesundheitsbehörden, Studienmonitore der Deutschen Forschungsgemeinschaft) genommen werden.

Im Falle eines Widerrufs der Einwilligung werden die gespeicherten Daten weiter verwendet.

Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt:

PD Dr. Markus J. Schwarz, München (Studienleiter München)

Dr. Francisco Pedrosa Gil, München

Prof. Dr. Winfried Rief, Marburg (Hauptverantwortlicher der Studie)

Die Unterlagen werden verschlossen und damit für unbefugte unzugänglich beim Studienleiter in München bzw. beim Hauptverantwortlichen der Studie in Marburg für die Dauer von 10 Jahren aufbewahrt.

Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit meiner persönlichen Daten ebenfalls gewährleistet, wenn überhaupt, werden die Daten in verschlüsselter Form verwendet.

Einwilligungserklärung zum Datenschutz

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser wissenschaftlichen Studie erhobene Daten, insbesondere Angaben über meine Person und meine Gesundheit, in Papierform und auf elektronischen Datenträgern an der Psychiatrischen Klinik der Universität München aufgezeichnet und hinreichend gesichert aufbewahrt werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten allerdings grundsätzlich nur pseudonymisiert (verschlüsselt) weiter gegeben werden an den wissenschaftlichen Kooperationspartner und Hauptverantwortlichen für diese Studie, Herrn Prof. Dr. Winfried Rief, Abtl. Medizinische Psychologie und Psychotherapie, Universität Marburg.
2. Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über meine Gesundheit, ist unwiderruflich. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der wissenschaftlichen

Studie beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, werden auch die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten vernichtet.

3. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden, wie es für wissenschaftliche Studien zur Sicherung und Überprüfbarkeit der Qualität der erhobenen Daten üblich ist. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht.

Name -----

Datum -----

Unterschrift -----

7.4.4 Screening-Fragen Diagnostik-Termin

Screening-Fragen

Hinweis für Benutzer:
Im Folgenden sind die Eingangsfragen aus den relevanten Teilbereichen A-I des SKID I aufgeführt.

Screening-Fragen

Jetzt möchte ich Ihnen einige wichtige Fragen zu Problemen stellen, die Sie möglicherweise irgendwann in Ihrem Leben gehabt haben. Bitte beantworten Sie die Fragen möglichst mit Ja oder Nein. Sollten Sie unsicher sein, sagen Sie es mir. Ich werde später im Verlauf unseres Gesprächs noch einmal genauer darauf eingehen.

A Affektive Störungen

Ich möchte Ihnen zunächst einige Fragen zu Ihrer Stimmung stellen:

A1	Während der letzten 4 Wochen... gab es da eine Zeitspanne, in der Sie sich fast jeden Tag nahezu durchgängig niedergeschlagen oder traurig fühlten? (Können Sie das genauer beschreiben?) <i>Wenn ja: Wie lange hielt dies insgesamt an? (2 Wochen lang?)</i>	- depr. Verstimmung fast den ganzen Tag lang - fast täglich - nach subj. Ermessen oder für andere beobachtbar - bei Kindern und Jugendl. auch reizbare Stimmung!	? ja nein
A2	Haben Sie das Interesse oder die Freude an fast allen Aktivitäten verloren, die Ihnen gewöhnlich Freude machten? <i>Wenn ja: War dies fast jeden Tag der Fall?</i>	- erheblicher Verlust von Freude oder Interesse an (fast) allen Aktivitäten, fast jeden Tag	? ja nein
Wenn ja in A1 oder A2 → A3 (S. 1)			
A55	Gab es im letzten Monat eine Zeit, in der Sie sich so gut oder übermäßig fühlten, dass andere dachten, es wäre etwas nicht in Ordnung? Oder waren Sie so überschäumender Stimmung, dass Sie dadurch in Schwierigkeiten gerieten? Gab es eine Phase, in der Sie so reizbar waren, dass Sie andere anschreien oder in Streit und Auseinandersetzungen gerieten? (Haben Sie Leute angeschrien, die Sie gar nicht kannten?)	- umschrieben Episode einer anhaltend gehobenen, expansiven oder reizbaren Stimmung Zeitpunkt:	? ja nein ? ja nein
Wenn ja in A55 a) oder b) → A56 (S. 10)			
A121	Litten Sie in den letzten Jahren die meiste Zeit (50% der Tage) unter einer depressiven Stimmung? Fast den ganzen Tag lang?	- depress. Stimmung fast den ganzen Tag, an mehr als 50% der Tage - nach subj. Ermessen oder für andere beobachtbar	? ja nein
Wenn ja in A121 → A122			

B Psychotische und assoziative Störungen

Ich werde Sie nun nach ungewöhnlichen Erlebnissen fragen, die Sie vielleicht schon einmal hatten (wenn psychot. Symptome angegeben wurden:). Sie haben mir über (...) berichtet. Ich werde Ihnen jetzt einige Fragen über solche Erlebnisse stellen:

B1	Kam es Ihnen jemals so vor, als ob andere Leute über Sie geredet haben oder Sie mit besonderer Aufmerksamkeit betrachtet haben? Wenn ja: Waren Sie überzeugt, dass die Leute über Sie geredet haben oder haben Sie es sich nur eingebildet? (Erhielten Sie jemals spezielle Nachrichten über Radio, Fernsehen, aus der Zeitung oder durch die Art und Weise, in der Dinge um Sie herum angeordnet waren?)	Beziehungswahn, d.h. Ereignisse, Objekte oder andere Menschen in der unmittelbaren Umgebung haben spezielle oder ungewöhnliche Bedeutung	? ja nein
B2	Hatten Sie schon einmal das Gefühl, dass Ihnen jemand das Leben schwer machen wollte oder versuchte, Sie zu verletzen? (Waren Sie davon absolut überzeugt? Woran haben Sie das gemerkt?)	Verfolgungswahn (Pat. Wird angegriffen, schikaniert, betrogen verfolgt oder Verschwörung)	? ja nein
B3	Hatten Sie jemals das Gefühl, dass Sie in irgendeiner Weise besonders wichtig waren oder dass Sie über spezielle Kräfte verfügten, um Dinge zu tun, die andere nicht tun konnten?	Größenwahn, übersteigerte Macht, Wissen, Wichtigkeit oder besondere Beziehung zu einer Gottheit oder berühmten Person	? ja nein
B4	Hatten Sie jemals das Gefühl, dass irgendetwas körperlich mit Ihnen nicht stimmte, obwohl Ihnen Ihr Arzt nach sorgfältiger Untersuchung versicherte, dass alles in Ordnung war? (Kam es Ihnen jemals so vor, als ob etwas Seltsames mit Ihrem Körper geschieht?)	Körperbezogene Wahnideen; Veränderung oder Störung des Körperaussehens oder der Körperfunktionen	? ja nein
B5	Machten Sie jemals irgendwelche ungewöhnlichen religiösen Erfahrungen? Hatten Sie jemals das Gefühl, dass Sie ein Verbrechen begangen haben oder etwas Schreckliches, wofür Sie bestraft werden sollten?	<input type="checkbox"/> Religiöser Wahn <input type="checkbox"/> Schuldwahn <input type="checkbox"/> Eifersuchtswahn <input type="checkbox"/> Liebeswahn	? ja nein
Wenn ja in B1 bis B5 → B6 (S. 25)			
B9	Haben Sie irgendwann mal Dinge gehört, die andere Leute nicht hören konnten, z. B. Stimmen oder Geräusche von Menschen, die flüsterten oder sprachen? (Waren Sie zu dieser Zeit wach?)	Akustische Halluzinationen bei vollständiger Wachheit, die innerhalb oder außerhalb des Kopfes gehört wurden	? ja nein
Wenn ja in B9 → B10 (S. 26)			
B12	Hatten Sie irgendwann mal Visionen oder sahen Dinge, die andere nicht sehen konnten? (Waren Sie zu dieser Zeit wach?)	Optische Halluzinationen (von Illusionen zu unterscheiden!)	? ja nein
B13	Hatten Sie schon einmal merkwürdige Empfindungen auf Ihrem Körper oder auf Ihrer Haut?	Taktile Halluzinationen, z. B. Elektrizität	? ja nein
B14	Haben Sie schon einmal Gerüche wahrgenommen, die andere nicht riechen konnten oder Dinge geschmeckt, die andere nicht schmecken konnten?	Andere Halluzinationen <input type="checkbox"/> Geruch <input type="checkbox"/> Geschmack	? ja nein
Wenn ja in B12 bis B14 → B15 (S. 26)			

C Differentialdiagnose Psychotischer und Assoziativer Störungen**D Differentialdiagnose Affektiver Störungen****E Missbrauch und Abhängigkeit**

Screeningfrage 1	Gab es einmal eine Zeit in Ihrem Leben, in der Sie 5 oder mehr Gläser Alkohol (Bier, Wein oder Likör) auf einmal getrunken haben?	? ja nein
Wenn ja → E (S. 47)		
Screeningfrage 2	Haben Sie jemals Drogen genommen?	? ja nein
Screeningfrage 3	Fühlten Sie sich jemals von einem ärztlich verschriebenen Medikament abhängig oder nahmen Sie mehr davon, als Ihnen verschrieben wurde?	? ja nein
Wenn ja in SF 2 oder 3 → E22 (S. 52)		

F Angststörungen

Screeningfrage 4	Hatten Sie jemals in Ihrem Leben einen Angstanfall, bei dem Sie ganz plötzlich in panischen Schrecken gerieten oder starke Angst hatten?	? ja nein
Wenn ja → F1 (S. 61)		
Screeningfrage 5	Hatten Sie jemals Angst, alleine das Haus zu verlassen, sich in eine Menschenmenge zu befinden, in der Schlange zu stehen oder mit Zug oder Bus zu fahren?	? ja nein
Wenn ja → F30 (S. 65)		
Screeningfrage 6	Hatten Sie schon einmal Angst davor oder war es Ihnen unangenehm, in Gegenwart anderer Menschen zu sprechen, zu essen oder zu schreiben?	? ja nein
Wenn ja → F41 (S. 67)		
Screeningfrage 7	Gibt es andere Dinge, vor denen Sie besondere Angst haben, z.B. in einem Flugzeug zu sitzen, Blut zu sehen, sich in geschlossenen Räumen aufzuhalten, vor bestimmten Tieren oder Höhen?	? ja nein
Wenn ja → F65 (S. 70)		
Screeningfrage 8	Haben Sie jemals unter Gedanken gelitten, die unsinnig wären und immer wieder kamen, auch, wenn Sie es nicht wollten?	? ja nein
Wenn ja → F68 (S. 72)		
Screeningfrage 9	Ist es schon einmal vorgekommen, dass Sie bestimmte Dinge immer und immer wieder tun mussten, z.B. sich immer wieder die Hände waschen oder etwas mehrmals zu kontrollieren, um sicher zu gehen, es richtig gemacht zu haben?	? ja nein
Wenn ja → F73 (S. 72)		
<i>PTSD → Seite 75 (bei Bedarf)</i>		
Screeningfrage 10	Waren Sie in den letzten 10 Monaten besonders nervös oder ängstlich?	? ja nein
Wenn ja → F115 (S. 79)		

G Somatoforme Störungen

G1	Waren Sie in den letzten Jahren häufig krank? (Allgemeine Fragen zur Gesundheit und Arztbesuche in den letzten Jahren) Machen Sie sich viele Sorgen um Ihre Gesundheit? Fand der Arzt immer heraus, was nicht stimmte oder kam es auch vor, dass er sagte, es sei alles in Ordnung, obwohl Sie anderer Meinung waren?	Vorgeschichte mit vielen körperlichen Beschwerden, die vor dem 30. LJ begonnen haben und über mehrere Jahre angehalten haben	? ja nein
Wenn ja → G3 (S. 84)			

H Essstörungen

Screeningfrage 11	Kam es schon einmal vor, dass andere Menschen sagten, Sie seien zu dünn?	? ja nein
Wenn ja → H1 (S. 91)		
Screeningfrage 12	Hatten Sie jemals Essanfälle, bei denen Sie das Gefühl hatten, Ihr Essverhalten nicht mehr kontrollieren zu können?	? ja nein
Wenn ja → H11 (S. 93)		

I Anpassungsstörung

I1	Passierte irgendetwas in Ihrem Leben, kurz bevor Ihre Probleme begannen? Sind Sie der Meinung, dass (<i>Stressor</i>) in irgendeiner Verbindung mit (<i>Symptomen</i>) steht?	Entwicklung von emot. Symptomen oder Verhaltensauffälligkeiten als Reaktion auf Stressor innerhalb von 3 Mon. nach Beginn des Stressors	? ja nein
Wenn ja → I2 (S. 97)			

J Optionale Störungen

- Fragen ergeben sich aus den anderen Segmenten -

7.4.5 Strukturiertes Klinisches Interview, Diagnostiktermin, Sektion Affektive Syndrome

Sektion A: Affektive Syndrome (A1-A4) 1

SEKTION A: AFFEKTIVE SYNDROME

In der Sektion A werden depressive, manische sowie andere affektive Syndrome beurteilt. Diagnosen werden jedoch z.T. erst in Sektion D abgeleitet. Wenn kein Hinweis auf eine derzeitige depressive Stimmungslage besteht, kreuzen Sie hier an und gehen Sie zu A38 (frühere Episode eines depressiven Syndroms)!

Derzeitige Major Depression Episode

MDE-Kriterien

Ich möchte Ihnen zunächst einige Fragen zu Ihrer Stimmung stellen.

A. Mindestens 5 der folgenden Symptome haben während des gleichen 2-wöchigen Zeitraumes durchgehend bestanden und stellen eine Veränderung gegenüber der bisherigen Leistungsfähigkeit dar; mindestens 1 Symptom ist 1) depressive Verstimmung oder 2) Verlust von Interesse oder Freude.

Während der letzten 4 Wochen ...

- A1 ... gab es da eine Zeitspanne, in der Sie sich fast jeden Tag nahezu durchgängig niedergeschlagen oder traurig fühlten? (Können Sie das genauer beschreiben?)

1) Depressive Verstimmung fast den ganzen Tag lang, fast täglich, entweder nach subjektivem Ermessen (fühlt sich z.B. traurig oder leer) oder für andere beobachtbar (erscheint z.B. weinerlich). **Beachten Sie! Bei Kindern und Jugendlichen kann es sich auch um reizbare Stimmung handeln!**

? 1 2 3

Wenn ja: Wie lange hielt dies insgesamt an? (2 Wochen lang?)

- A2 ... haben Sie das Interesse oder die Freude an fast allen Aktivitäten verloren, die Ihnen gewöhnlich Freude machten?

2) Erheblicher Verlust von Interesse oder Freude an allen oder fast allen Aktivitäten nahezu jeden Tag (entweder nach subjektivem Ermessen oder für andere beobachtbar).

? 1 2 3

Wenn ja: War dies fast jeden Tag der Fall? Wie lange hielt das an? (2 Wochen lang?)

Wenn keine 3 in 1) oder 2) → A38 (frühere MDE)

Beziehen Sie sich bei den folgenden Fragen auf die schlimmsten 2 Wochen während des vergangenen Monats. (Kodieren Sie 1, wenn es sich eindeutig um einen allgemeinen medizinischen Krankheitsfaktor, stimmungsinkongruente Wahnvorstellungen oder Halluzinationen handelt.)

Während dieser Zeit...

- A3 ...haben Sie da ab- oder zugenommen? (Wieviel? Haben Sie versucht, abzunehmen?)

3) Erheblicher Gewichtsverlust ohne Diät oder Gewichtszunahme (mehr als 5% des Körpergewichts/Monat) oder verminderter/gesteigerter Appetit fast täglich. **Bei Kindern die zu erwartende Gewichtszunahme beachten!**

? 1 2 3

Wenn nein: Wie war Ihr Appetit? (Im Vergleich zu sonst? Mußten Sie sich zum Essen zwingen? Haben Sie mehr/weniger als sonst gegessen?)

Kreuzen Sie an

- ☐ Gewichtsverlust/verminderter Appetit
☐ Gewichtszunahme/gesteigerter Appetit

- A4 ... hatten Sie irgendwelche Schlafprobleme? (Ein- oder Durchschlafprobleme, häufiges oder zu frühes Erwachen, vermehrter Schlaf? Wieviele Stunden im Vergleich zu sonst? War dies fast täglich der Fall?)

4) Schlaflosigkeit oder vermehrter Schlaf fast täglich

? 1 2 3

- ☐ Insomnia
☐ Hypersomnia

2 Sektion A: Affektive Syndrome (A5-A11)

<p>A5 ... waren Sie so nervös oder unruhig, daß Sie nicht stillsitzen konnten?</p> <p>Wenn nein: Sprachen oder bewegten Sie sich langsamer als sonst?</p> <p>War es so schlimm, daß andere Personen es bemerkten? Was konnten diese beobachten? (War dies fast jeden Tag der Fall?)</p>	<p>5) Psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung nahezu jeden Tag (für andere beobachtbar, nicht nur ein subjektives Gefühl von Ruhelosigkeit oder Verlangsamung) Achten Sie auf das Verhalten während des Interviews!</p> <p><input type="checkbox"/> psychomotorische Verlangsamung</p> <p><input type="checkbox"/> psychomotorische Unruhe</p>	<p>? 1 2 3</p>
<p>A6 Haben Sie zu dieser Zeit Ihre Energie verloren, fühlten sich ständig müde und abgeschlagen? (Nahezu täglich?)</p>	<p>6) Erschöpfung oder Energieverlust fast jeden Tag</p>	<p>? 1 2 3</p>
<p>A7 ... wie sah es mit Ihrem Selbstwertgefühl aus? (Fühlten Sie sich wertlos? Fast jeden Tag?)</p> <p>Wenn nein: Fühlten Sie sich schuldig wegen Dingen, die Sie getan oder auch nicht getan haben? (Nahezu täglich?)</p>	<p>7) Gefühl der Wertlosigkeit, übermäßige oder ungerechtfertigte Schuldgefühle (auch wahnhaft), fast täglich (nicht nur Selbstvorwürfe oder Schuldgefühle wegen des Krankseins)</p> <p>Kodieren Sie 1 oder 2 für geringes Selbstwertgefühl, aber nicht für Wertlosigkeit.</p> <p><input type="checkbox"/> Wertlosigkeit</p> <p><input type="checkbox"/> übermäßige Schuldgefühle</p>	<p>? 1 2 3</p>
<p>A8 ... hatten Sie Schwierigkeiten beim Denken oder Konzentrieren? (In welchen Situationen fiel Ihnen dies auf?) (Fast täglich?)</p> <p>Wenn nein: Fiel es Ihnen schwer, alltägliche Dinge zu entscheiden? (Fast jeden Tag?)</p>	<p>8) Verminderte Denk- und Konzentrationsfähigkeit oder Entscheidungsunfähigkeit, fast täglich (entweder nach subjektivem Ermessen oder für andere beobachtbar)</p> <p><input type="checkbox"/> Vermind. Denk- und Konzentrationsfähigkeit</p> <p><input type="checkbox"/> Entscheidungsunfähigkeit</p>	<p>? 1 2 3</p>
<p>A9 ... war es so schlimm, daß Sie oft über den Tod nachdachten oder daran, daß es besser wäre, tot zu sein? Dachten Sie daran, sich etwas anzutun?</p> <p>Wenn ja: Haben Sie versucht, sich etwas anzutun?</p>	<p>9) Wiederkehrende Gedanken an den Tod (nicht nur Angst zu sterben), wiederholte Selbstmordgedanken, ein Selbstmordversuch oder ein konkreter Selbstmordplan</p> <p>Kodieren Sie 1 für Selbstverletzung ohne Selbstmordabsicht</p> <p><input type="checkbox"/> Gedanken an den Tod</p> <p><input type="checkbox"/> Selbstmordgedanken</p> <p><input type="checkbox"/> Selbstmordplan</p> <p><input type="checkbox"/> Selbstmordversuch</p>	<p>? 1 2 3</p>
<p>A10 Beurteilen Sie:</p>	<p>Mindestens 5 der oben aufgeführten Kriterien A 1)-9) sind mit 3 kodiert und mindestens eines davon ist Kriterium 1) oder 2).</p>	<p>1 3</p> <p>1 → A38</p>
<p>A11 Falls unklar: In dieser Zeit, als Sie sich so (niedergeschlagen/eigener Ausdruck) fühlten, fiel Ihnen da die Arbeit, Hausarbeit oder der Umgang mit anderen Menschen besonders schwer?</p>	<p>B. Die Symptome verursachen klinisch bedeutsames Leiden oder Beeinträchtigungen im sozialen Bereich, bei der Arbeit oder in anderen wichtigen Lebensbereichen.</p>	<p>? 1 2 3</p> <p>2,1 → A38</p>

- A12 Stand Ihre niedergeschlagene Stimmung Ihrer Meinung nach in Beziehung zu:
- einer körperlichen Krankheit,
 - der Einnahme von Medikamenten bzw. einer Dosisveränderung oder dem
 - Konsum von Drogen oder Alkohol?
- Wenn ja: Was hat Ihr Arzt dazu gesagt?

C. Die Symptome sind keine direkte physiologische Folge einer Substanz (Drogen- oder Medikamente = SI) oder eines allg. med. Krankheitsfaktors (GMC).

? 1 3

1=GMC/SI → A38

Kodieren Sie 3, wenn kein allg. med. Krankheitsfaktor (GMC) oder Substanz (SI)! Wenn vermutet wird, daß die Depression direkte physiologische Folge eines GMC oder SI ist, beurteilen Sie ggf. zuerst das GMC- bzw. SI-Modul. Nehmen Sie erst dann hier eine Kodierung vor.

Markieren Sie mögliche ätiologisch relevante allg. med. Krankheitsfaktoren oder fragliche Substanz hier!

- | | | |
|--|--|---|
| <input type="checkbox"/> Degenerative neurologische Störungen (z.B. Parkinson, Huntington) | <input type="checkbox"/> Alkohol | <input type="checkbox"/> Antihypertensiva |
| <input type="checkbox"/> Cerebrovaskuläre Krankheiten (z.B. Stroke) | <input type="checkbox"/> Amphetamine | <input type="checkbox"/> orale Kontrazeptiva |
| <input type="checkbox"/> Stoffwechselkrankheiten (z.B. Vit. B12-Mangel) | <input type="checkbox"/> Kokain | <input type="checkbox"/> Kortikosteroide |
| <input type="checkbox"/> endokrine Störungen (z.B. Hyper- und Hypothyreose, Hyper- und Hypoadrenokortikoidismus) | <input type="checkbox"/> Inhalantien | <input type="checkbox"/> anabolische Steroide |
| <input type="checkbox"/> Autoimmunkrankheiten (z.B. systemischer Lupus Erythematoses) | <input type="checkbox"/> Opiate | <input type="checkbox"/> Medikamente gegen Krebs |
| <input type="checkbox"/> virale oder andere Infektionen (z.B. Hepatitis, Mononukleose, HIV) | <input type="checkbox"/> Phencyclidine | <input type="checkbox"/> Analgetika |
| <input type="checkbox"/> bestimmte Krebsarten (z.B. Pankreaskarzinom) | <input type="checkbox"/> Sedativa | <input type="checkbox"/> Anticholinergika |
| | <input type="checkbox"/> Hypnotika | <input type="checkbox"/> Medikamente gegen Herzerkrankungen |
| | <input type="checkbox"/> Anxiolytika | |

- A13 Haben Ihre Beschwerden begonnen, nachdem eine Ihnen nahestehende Person gestorben war?

D. Die MDE ist keine reine Trauerreaktion.

? 1 3

Kodieren Sie 3 auch nach Todesfall, wenn Dauer > 2 Monate, oder bei gravierenden Beeinträchtigungen, krankhafter Überbeschäftigung mit Wertlosigkeit, Selbstmordgedanken, psychotischen Symptomen oder psychomotorischer Verlangsamung. Kodieren Sie 1 für einfache Trauerreaktion.

1 → A38

A14

Die Kriterien A, B, C und D einer derzeitigen MDE sind erfüllt und mit 3 kodiert

1 3

1 → A38
3 = Depressive Episode (MDE)

- A15 Wie alt waren Sie, als diese (depressive Phase) begann?

Alter: 10/12

... und wie oft in Ihrem Leben waren Sie mindestens 2 Wochen lang fast jeden Tag (depressiv/eigener Ausdruck) und hatten einige der genannten Symptome, wie z.B. (Nenne einige Symptome)?

Anzahl der Episoden einer MDE, einschließlich Anzahl derzeitiger. 3/1

Kodieren Sie 99, wenn einzelne Episoden schlecht voneinander abgrenzbar sind.

Beachten Sie! In Sektion J können Details vergangener Episoden kodiert werden.

Subtypen einer derzeitigen Major Depression Episode

MDE mit postpartalem Beginn

Kriterien

- A16 Fragen Sie nur Frauen mit Kindern und falls unklar: Hat Ihre Niedergeschlagenheit innerhalb weniger Wochen nach der Geburt eines Kindes begonnen? ? 1 3
- 3=MDE mit postpartalem Beginn

MDE katatonen Typus

Beurteilen Sie aufgrund der Vorgeschichte oder Beobachtung:

Das klinische Störungsbild wird durch mindestens 2 der folgenden Merkmale bestimmt:

- A17 Beurteilen Sie: ? 1 2 3
- 1) Motorische Unbeweglichkeit in Form einer Katalepsie (einschließlich wächsemer Biegsamkeit) oder Stupor
- A18 Beurteilen Sie: ? 1 2 3
- 2) Starker Erregungszustand (motorische Überaktivität, die offensichtlich ungerichtet ist und nicht durch äußere Reize beeinflusst wird)
- A19 Beurteilen Sie: ? 1 2 3
- 3) Extremer Negativismus (offensichtlich grundloser Widerstand gegen alle Aufforderungen, sich zu bewegen oder Beibehaltung einer starren Körperhaltung bei Versuchen, bewegt zu werden) oder Mutismus
- A20 Beurteilen Sie: ? 1 2 3
- 4) Ausgeprägte psychomotorische Anomalien (Einnahmen oder Beibehalten unsinniger oder bizarrer Haltungen), Haltungsstereotypie, auffällige Manierismen oder auffälliges Grimassieren
- A21 Beurteilen Sie: ? 1 2 3
- 5) Echolalie (pathologische parrotartige und scheinbar sinnlose Wiederholung von Wörtern oder Phrasen, die gerade von einer anderen Person gesagt wurden) oder Echopraxie (wiederholte Nachahmung der Bewegungen einer anderen Person)

- A22 Beurteilen Sie: Mindestens 2 Merkmale sind mit 3 kodiert. 1 3
- 3=MDE kataton,
→ A55 (Manie)

MDE melancholischer Subtypus

A23	<p>Fragen Sie nach dem schlimmsten Zeitraum während des vergangenen Monats.</p> <p>Falls unklar: Während der letzten 4 Wochen, wann haben Sie sich da am schlechtesten gefühlt?</p> <p>Während dieser Zeit...</p> <p>Beurteilen Sie, falls unklar aufgrund von A2:</p>	<p>A. Mindestens eines der 2 folgenden Merkmale trat während der schlimmsten Zeit der derzeitigen Episode auf:</p>	
A24	<p>... wenn sich etwas Schönes ereignet oder jemand versucht, Sie aufzuheitern, fühlen Sie sich dann wenigstens für eine Weile besser?</p>	<p>1) Verlust von Freude an allen oder fast allen Aktivitäten</p> <p>2) Mangel an Reaktivität auf alle oder fast alle üblicherweise angenehmen Reize (keine vorübergehende Stimmungsaufhellung bei positiven Ereignissen)</p>	? 1 2 3
A25	<p>Unterscheidet sich das Gefühl von (Niedergeschlagenheit/eigener Ausdruck) von dem üblichen Gefühl von Trauer oder Traurigkeit, das Sie zum Beispiel haben, wenn eine nahestehende Person gestorben ist oder etwas Schlimmes passiert ist?</p>	<p>Wenn weder 1) noch 2) mit 3 kodiert sind, gehen Sie zu A32 (MDE mit atypischen Merkmalen).</p> <p>3 oder mehr der folgenden Kriterien sind erfüllt:</p> <p>3) Andere Qualität der Depression im Vergleich zu Trauer</p>	? 1 2 3
A26	<p>Fühlten Sie sich zu dieser Zeit in der Regel morgens schlechter?</p>	<p>4) Die Depression ist morgens regelmäßig ausgeprägter</p>	? 1 2 3
A27	<p>Falls unklar: Zu welcher Zeit wachen Sie morgens auf? (Um wieviel Stunden früher als gewöhnlich wachen Sie auf?)</p>	<p>5) Frühmorgendliches Erwachen mindestens 2 Stunden vor der üblichen Zeit</p>	? 1 2 3
A28	<p>Beurteilen Sie (s.a. A5):</p>	<p>6) Deutliche psychomotorische Verlangsamung oder Unruhe</p>	? 1 2 3
A29	<p>Beurteilen Sie (s.a. A3):</p>	<p>7) Erhebliches Untergewicht oder erheblicher Gewichtsverlust</p>	? 1 2 3
A30	<p>Falls unklar: Haben Sie sich schuldig gefühlt für Dinge, die Sie getan oder nicht getan hatten?</p> <p>Wenn ja: Erzählen Sie mir bitte ein Beispiel!</p>	<p>8) Übermäßige oder unangemessene Schuldgefühle</p>	? 1 2 3
A31	<p>Beurteilen Sie:</p>	<p>Mindestens 3 der Kriterien 3) bis 8) sind mit 3 kodiert.</p>	1 3

3=MDE mit melanchol. Merkmalen

MDE mit atypischen Merkmalen

Wenn in der derzeitigen Episode die Kriterien für den melancholischen oder katatonen Typus erfüllt sind, kreuzen Sie hier an und gehen Sie zu A55 (derzeitige manische Episode)!

Während der vergangenen 2 Wochen ...

Die folgenden Merkmale müssen während der vergangenen 2 Wochen einer MDE aufgetreten sein:

A32 Wenn Ihnen etwas Angenehmes passiert oder jemand versucht, Sie aufzuheitern, fühlen Sie sich dann besser, zumindest für eine Weile?

A. Affektive Schwingungsfähigkeit (d.h. die Stimmung hellt sich bei aktuellen oder möglichen positiven Ereignissen auf).

? 1 2 3

1 → A55 (Manie)

B. Mindestens 2 der folgenden Merkmale sind erfüllt:

A33 Beurteilen Sie (aufgrund A3):

1) Bedeutsame Gewichtszunahme oder Zunahme des Appetits

? 1 2 3

A34 Wieviele Stunden (in einer Zeitspanne von 24 Stunden) schlafen Sie gewöhnlich (Nickerchen miteingeschlossen)?

2) Hypersomnie (Vermehrter Schlaf)

? 1 2 3

Kodieren Sie 3, wenn ≥ 10 Stunden/Tag

A35 Fühlen sich Ihre Arme und Beine oft bleischwer an?

3) Bleierne Lähmungsgefühle in Armen und Beinen

? 1 2 3

A36 Reagieren Sie besonders empfindlich darauf, wie andere Sie behandeln? (Wenn jemand Sie zurückweist, Sie kritisiert oder kränkt, bedrückt Sie das sehr oder werden Sie ärgerlich? Wie lange hält das an? Reagieren Sie stärker als die meisten anderen Leute? Vermeiden Sie es, bestimmte Dinge zu tun oder mit Leuten zusammenzusein, weil Sie befürchten, zurückgewiesen oder kritisiert zu werden?)

4) Weit zurückreichendes Verhaltensmuster von Empfindlichkeit gegenüber Zurückweisung durch andere (nicht auf Episoden einer affektiven Störung beschränkt), das zu einer bedeutsamen sozialen oder beruflichen Beeinträchtigung führt.

? 1 2 3

A37 Beurteilen Sie:

Mindestens 2 der Merkmale aus Kriterium B sind mit 3 kodiert

1 3

1 → A55 (Manie)

C. Weder die Kriterien für den melancholischen noch den katatonen Typus sind erfüllt.

1 3

1 → A55 (Manie)

Die Kriterien A, B und C sind mit 3 kodiert.

1 3

3 = MDE, atypisch

Frühere Major Depression Episode

Beurteilen Sie nur, wenn keine aktuelle oder nicht kriteriumsgemäße derzeitige MDE.

Kriterien einer MDE

Wählen Sie die zutreffende Formulierung!

- A38 Wenn momentan nicht depressiv: Hatten Sie jemals, d.h. irgendwann in Ihrem Leben, eine Phase, in der Sie sich fast jeden Tag durchgängig depressiv oder niedergeschlagen fühlten? (Können Sie das genauer beschreiben?)

Wie lange ist das nur?

Wenn Kriterien für derzeitige Episode wegen partieller Remission nicht erfüllt: Hatten Sie in den letzten 3 Monaten eine Phase, in der Sie sich täglich für die meiste Zeit des Tages niedergeschlagen oder niedergedrückt fühlten? (Können Sie das genauer beschreiben?)

Wenn ja: Wann war das? Wie lange dauerte es an? (2 Wochen lang?) Kam das mehr als einmal vor? (Wann war es am schlimmsten?)

Falls unklar: Hatten Sie im letzten Jahr solche Phasen?

A. Mindestens 5 der folgenden Symptome haben während desselben 2-wöchigen Zeitraumes durchgehend bestanden und stellten eine Veränderung gegenüber der bisherigen Leistungsfähigkeit dar; mindestens 1 Symptom ist 1) depressive Verstimmung oder 2) Verlust von Interesse oder Freude. Wenn mehr als eine Episode, erfragen Sie eine etwaige Episode in den letzten 12 Monaten, ansonsten die schlimmste Episode.

1) Depressive Verstimmung fast den ganzen Tag lang, fast täglich, entweder nach subjektivem Ermessen (fühlt sich z.B. traurig oder leer) oder für andere beobachtbar (erscheint z.B. weinerlich). Bei Kindern kann es sich auch um reizbare Stimmung handeln.

? 1 2 3

- A39 Wenn A38 verneint: Gab es schon einmal eine Zeitspanne, in der Sie das Interesse oder die Freude an fast allen Aktivitäten verloren haben, die Ihnen gewöhnlich Freude machten?

Beschreiben Sie, auf welche Episode Sie sich festlegen:

Jahr / /
Monat /
Alter /

Wenn ja: Wann war das der Fall? War es fast jeden Tag? Wie lange hielt das an? (2 Wochen lang?) Kam das in Ihrem Leben mehrmals vor? Wann war es am schlimmsten?

2) Erheblicher Verlust von Interesse oder Freude an allen oder fast allen Aktivitäten fast jeden Tag (entweder nach subjektivem Ermessen oder für andere beobachtbar).

? 1 2 3

Wenn keine 3 in 1) oder 2),
→ A55 (Munie)

- A40 Beziehen Sie sich auf die schlimmsten 2 Wochen einer Episode:

Kodieren Sie eine 1, wenn es sich eindeutig um einen allg. med. Krankheitsfaktor, um stimmungsinkongruente Wahnvorstellungen oder Halluzinationen handelt.

Während dieser Zeit...

... haben Sie ab- oder zugenommen (Wieviel? Haben Sie versucht abzunehmen?)

Wenn nein: Wie war Ihr Appetit? (Im Vergleich zu sonst? Mußten Sie sich zum Essen zwingen? Haben Sie mehr/weniger als sonst gegessen?)

3) Erheblicher Gewichtsverlust ohne Diät oder Gewichtszunahme (mehr als 5% des Körpergewichts/Monat) oder verminderten/gesteigerter Appetit fast täglich. Bei Kindern die zu erwartende Gewichtszunahme beachten!

? 1 2 3

- ☐ Gewichtsverlust/verminderter Appetit
☐ Gewichtszunahme/gesteigerter Appetit

- A41 Hatten Sie irgendwelche Schlafprobleme (Ein- oder Durchschlafprobleme, häufiges oder zu frühes Erwachen, vermehrter Schlaf? Wieviele Stunden im Vergleich zu sonst? War das fast täglich der Fall? 4) Schlaflosigkeit oder vermehrter Schlaf fast täglich ? 1 2 3
☐ Insomnie
☐ Hypersomnie
- A42 Waren Sie so nervös oder unruhig, daß Sie nicht stillsitzen konnten? 5) Psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung nahezu jeden Tag (für andere beobachtbar, nicht nur subjektives Gefühl der Ruhelosigkeit oder Verlangsamung). Achten Sie auf das Verhalten während des Interviews! ? 1 2 3
 Wenn nein: Sprachen oder bewegten Sie sich langsamer als sonst? (Wurde das auch von anderen bemerkt? Was bemerkten diese? War das fast jeden Tag der Fall?)
☐ psychomotorische Verlangsamung
☐ psychomotorische Unruhe
- A43 Haben Sie zu dieser Zeit Ihre Energie verloren, fühlten sich ständig müde und abgeschlagen? (Nahezu täglich?) 6) Erschöpfung oder Energieverlust fast jeden Tag ? 1 2 3
- A44 ... wie sah es mit Ihrem Selbstwertgefühl aus? (Fühlten Sie sich wertlos? Nahezu täglich?) 7) Gefühl der Wertlosigkeit, übermäßige oder ungerechtfertigte Schuldgefühle (auch wahnhaft), fast täglich (nicht nur Selbstvorwürfe wegen des Krankseins) ? 1 2 3
 Wenn nein: Fühlten Sie sich schuldig für Dinge, die Sie getan oder auch nicht getan hatten? (Fast jeden Tag?)
 Kodieren Sie 1 oder 2 für geringes Selbstwertgefühl, aber nicht für Wertlosigkeit
☐ Wertlosigkeit
☐ übermäßige Schuldgefühle
- A45 ... hatten Sie Schwierigkeiten beim Denken und Konzentrieren? (In welchen Situationen fiel Ihnen das auf? Fast jeden Tag?) 8) Verminderte Denk- und Konzentrationsfähigkeit oder Entscheidungsunfähigkeit, fast täglich (entweder nach subjektivem Ermessen oder für andere beobachtbar). ? 1 2 3
 Wenn nein: Fiel es Ihnen schwer, alltägliche Dinge zu entscheiden? (Fast jeden Tag?)
☐ Verminderte Denk-/Konzentrationsfähigkeit
☐ Entscheidungsunfähigkeit
- A46 ... war es so schlimm, daß Sie oft über den Tod nachdachten, oder daran, daß es besser wäre, tot zu sein? Dachten Sie daran, sich etwas anzutun? 9) Wiederkehrende Gedanken an den Tod (nicht nur Angst zu sterben), wiederholte Selbstmordgedanken, ein Selbstmordversuch oder ein konkreter Selbstmordplan ? 1 2 3
 Wenn ja: Haben Sie versucht, sich etwas anzutun?
 Kodieren Sie 1 für Selbstverletzung ohne Selbstmordabsicht
☐ Gedanken an den Tod
☐ Selbstmordgedanken
☐ Selbstmordplan
☐ Selbstmordversuch
- A47 Beurteilen Sie und fragen Sie ggf. vor Kodierung: Gab es noch irgendeine andere Zeitspanne, in der Sie (depressiv/eigener Ausdruck) waren und sogar noch mehr Symptome hatten als die, nach denen ich Sie schon gefragt habe? Mindestens 5 der oben aufgeführten Merkmale A1) - A9) sind mit 3 kodiert und mindestens eines davon ist Kriterium 1) oder 2). ? 1 2 3
 Wenn nein, fragen Sie, ob es jemals eine andere Zeitspanne gab, in der die Niedergeschlagenheit oder der Verlust von Interesse zusammen mit mehr Symptomen aufgetreten ist. Wenn ja, erfragen Sie die Symptome nochmals und kodieren Sie die vorangegangenen Symptomfragen ggf. um.
 1 → A55

A48 Falls unklar: In dieser Zeit, als Sie sich so (niedergeschlagen/eigener Ausdruck) fühlten, fiel Ihnen da die Arbeit, Hausarbeit oder der Umgang mit anderen Menschen besonders schwer?

B. Die Symptome verursachen klinisch bedeutungsvolles Leiden oder eine Beeinträchtigung im sozialen Bereich, bei der Arbeit oder in anderen wichtigen Lebensbereichen.

? 1 2 3

?/1 = GMC/SI → A50

A49 Stand Ihre niedergeschlagene Stimmung Ihrer Meinung nach in Beziehung zu:

- einer körperlichen Krankheit,
- der Einnahme von Medikamenten bzw. einer Dosisveränderung oder dem
- Konsum von Drogen oder Alkohol?

Wenn ja: Was hat Ihr Arzt dazu gesagt?

C. Die Symptome sind keine direkte physiologische Folge einer Substanz (Drogen- oder Medikamente=SI) oder eines allg. med. Krankheitsfaktor (GMC).

? 1 3

Kodieren Sie 3, wenn kein allg. med. Krankheitsfaktor (GMC) oder Substanz (SI)! Wenn vermutet wird, daß ein allg. med. Krankheitsfaktor oder eine Substanz in ursächlichem Zusammenhang mit der Depression steht, beurteilen Sie ggf. zuerst das GMC bzw. SI Modul. Nehmen Sie erst dann hier eine Kodierung vor!

Markieren Sie mögliche ätiologisch relevante allg. med. Krankheitsfaktoren oder fragliche Substanz hier!

- ☐ Degenerative neurologische Störungen (z.B. Parkinson, Huntington)
- ☐ Cerebrovaskuläre Krankheiten (z.B. Stroke)
- ☐ Stoffwechselkrankheiten (z.B. Vit. B12-Mangel)
- ☐ endokrine Störungen (z.B. Hyper- und Hypothyreose, Hyper- und Hypoadrenokortikoidismus)
- ☐ Autoimmunkrankheiten (z.B. systemischer Lupus Erythematoses)
- ☐ virale oder andere Infektionen (z.B. Hepatitis, Mononukleose, HIV)
- ☐ bestimmte Krebsarten (z.B. Pankreaskarzinom)

- ☐ Alkohol
- ☐ Amphetamine
- ☐ Kokain
- ☐ Inhalantien
- ☐ Opiate
- ☐ Phencyclidine
- ☐ Sedativa
- ☐ Hypnotika
- ☐ Anxiolytika

- ☐ Antihypertensiva
- ☐ orale Kontrazeptiva
- ☐ Kortikosteroide
- ☐ anabolische Steroide
- ☐ Medikamente gegen Krebs
- ☐ Analgetika
- ☐ Anticholinergika
- ☐ Medikamente gegen Herzerkrankungen

A50 Wenn GMC oder SI (Kodierung 1 in A49): Gab es jemals Zeiten, in denen Ihre depressiven Phasen auch unabhängig von (GMC/SI) auftraten?

Wenn ja, überprüfen Sie die vorangehenden Kodierungen und kodieren Sie in Kriterium C ggf. 3! Wenn nein, gehen Sie zu A55 (Derzeitige manische Episode).

A51 Haben Ihre Beschwerden begonnen, nachdem eine Ihnen nahestehende Person gestorben war?

D. Die MDE ist keine reine Trauerreaktion.

? 1 3

Kodieren Sie 3 auch nach Todesfall, wenn Dauer > 2 Monate, oder bei gravierenden Beeinträchtigungen, krankhafter Überbeschäftigung mit Wertlosigkeit, Selbstmordgedanken, psychotischen Symptomen oder psychomotorischer Verlangsamung. Kodieren Sie 1 für einfache Trauerreaktion.

1 → A55, (Manie)

A52

Die Kriterien A, B, C und D einer früheren MDE sind erfüllt und mit 3 kodiert.

1 3

1 → A55, (Manie)
3 = MDE

Alter: ____/____

A53 Wie alt waren Sie als diese (depressive Phase) begann?

A54 ... und wie oft waren Sie in Ihrem Leben mindestens 2 Wochen lang fast jeden Tag (depressiv/eigener Ausdruck) und hatten einige der genannten Symptome, wie z.B. (Nenne einige Symptome)?

Anzahl der Episoden einer MDE, einschließlich derzeitiger. Anzahl ____/____

Kodieren Sie 99, wenn einzelne Episoden schlecht voneinander abgrenzbar sind.

Beachten Sie! In Sektion J können Details vergangener Episoden kodiert werden.

7.4.6 Strukturiertes Klinisches Interview, Diagnostiktermin, Sektion somatoforme Störungen

Sektion G: Somatoforme Störungen (G1-G2) 83

SEKTION G: SOMATOFORME STÖRUNGEN

Wenn keine Hinweise auf eine Somatoforme Störung bestehen, kreuzen Sie hier an und gehen Sie zu Sektion H (Eßstörungen)!

Notizen:

Wie war Ihre Gesundheit während der letzten Jahre? Wie oft mußten Sie zum Arzt gehen, weil Sie sich nicht wohlfühlten? (Weshalb?)

Wenn ja: Fand der Arzt immer heraus, was nicht stimmte oder kam es auch vor, daß er sagte, es sei alles in Ordnung, obwohl Sie anderer Meinung waren?

Machen Sie sich viele Sorgen um Ihre körperliche Gesundheit? Denkt Ihr Arzt, daß Sie sich zu viele Sorgen um Ihre Gesundheit machen?

Einige Menschen machen sich viele Sorgen um ihr Äußeres. Ist das auch ein Problem für Sie?

Wenn ja: Erzählen Sie mir mehr darüber.

Falls keine Hinweise auf eine Somatoforme Störung bestehen, kreuzen Sie hier an und gehen Sie zu Sektion H (Eßstörungen)!

Wenn die Person angibt, lediglich ihr Aussehen nicht akzeptieren zu können, kreuzen Sie hier an und gehen Sie zu G60 (Körperwahrnehmungsstörung)!

Somatisierungsstörung (derzeitig)

- | | | | |
|----|--|--|--|
| G1 | Waren Sie in den letzten Jahren häufig krank? | A. Eine Vorgeschichte mit vielen körperlichen Beschwerden, die vor dem Alter von 30 Jahren begonnen hatten und über mehrere Jahre hinweg anhielten | ? 1 2 3
1 → G40
(Schmerzstörung) |
| G2 | Wenn ja: Wie alt waren Sie, als Sie zum ersten Mal einige körperliche Probleme oder Erkrankungen hatten? | Alter zu Beginn _____
Kodieren Sie 99, falls unbekannt | Alter _____ |

Wenn Beginn nach dem 30. Lebensjahr, gehen Sie zu G40 (Schmerzstörung)!

Wenn erforderlich, stellen Sie bei bejahten Fragen G3 bis G37 die folgenden Fragen:

A. Waren Sie deswegen beim Arzt?

Wenn ja: Welche Diagnose wurde gestellt? (Was meinte der Arzt, was die Beschwerden verursachte? Wurde irgendetwas Ungewöhnliches gefunden oder irgendwelche Tests oder Röntgenaufnahmen gemacht?)

Wenn wegen eines allg. med. Krankheitsfaktors: Wie sehr machten Sie sich Sorgen wegen (Symptom)?

B. Falls kein Arztbesuch: Wurde Ihr Leben dadurch stark beeinträchtigt?

C. (Haben Sie in der Zeitspanne, in der (Symptome) auftraten, Drogen genommen oder Alkohol getrunken?)

Ich werde Ihnen nun einige Fragen zu körperlichen Beschwerden stellen, die Sie möglicherweise in den letzten Jahren gehabt haben.

Kam es jemals vor, daß Sie ...

G3 ... Schwierigkeiten mit dem Gehen hatten?

G4 ... Lähmungserscheinungen oder Schwächephasen hatten, so daß Sie Dinge nicht mehr heben oder wegbewegen konnten, die Ihnen gewöhnlich keine Schwierigkeiten machten?

G5 ... Probleme mit dem Schlucken oder ein Kloßgefühl im Hals hatten?

G6 ... Ihre Stimme für länger als einige Minuten verloren hatten?

G7 ... über einen ganzen Tag hinweg nicht in der Lage waren, Wasser zu lassen (ausgenommen nach Geburt oder Verletzung)?

Bei den folgenden Fragen G3 bis G37 sollten Sie, falls unklar, die folgenden Fragen und Beurteilungsgesichtspunkte vor einer 3er Kodierung berücksichtigen! Nur ärztlich ungeklärte, beeinträchtigende und unabhängig von Substanzen auftretende Symptome sollten mit 3 kodiert werden.

Sowohl 1) als auch 2) müssen derzeit vorhanden sein:

1) Es wurde eine Behandlung aufgesucht oder es besteht eine Beeinträchtigung in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Lebensbereichen.

2) Entweder Merkmal a) oder b) sind erfüllt:

a) Nach einer gründlichen Untersuchung kann das Symptom nicht vollständig durch (die direkte physiologische Folge) eines bekannten allg. med. Krankheitsfaktors oder einer Substanz (z.B. Drogenmißbrauch, Medikamente) erklärt werden.

b) Falls es einen allg. med. Krankheitsfaktor gibt, übersteigen die körperlichen Beschwerden oder die soziale und berufliche Beeinträchtigung bei weitem das, was aufgrund der Vorgeschichte, körperlichen Untersuchungen oder Laborbefunden zu erwarten wäre.

3) Das Symptom wird nicht absichtlich vorgespielt oder produziert (wie z.B. bei einer unechten oder simulierten Störung)

B. Mindestens 1 Merkmal aus jeder der folgenden Kriteriumsgruppen B1) bis B4) muß erfüllt sein:

B4) Ein pseudoneurologisches Symptom: mindestens ein Symptom/Defizit, das auf mögliche neurologische Ursachen hinweist, jedoch nicht nur auf Schmerzen beschränkt ist:

... beeinträchtigte Koordination oder Balance

? 1 2 3

... Lähmung oder lokalisierte Schwäche

? 1 2 3

... Schwierigkeiten mit dem Schlucken oder Kloßgefühl im Hals

? 1 2 3

... Verlust der Stimme

? 1 2 3

... Harnverhaltung oder Miktionschwierigkeiten

? 1 2 3

G8	... Taubheitsgefühle oder ein Kribbeln in Körperregionen empfanden?	... Gefühlsverlust oder Verlust der Schmerzempfindung	? 1 2 3
G9	... für eine Zeitlang doppelt gesehen haben?	... Doppelsehen	? 1 2 3
G10	... oder für ein paar Sekunden oder länger völlig blind gewesen sind?	... Blindheit	? 1 2 3
G11	... für eine gewisse Zeit völlig taub waren?	... Taubheit	? 1 2 3
G12	... einen Krampfanfall hatten?	... Krampfanfall	? 1 2 3
G13	... oder eine Gedächtnislücke hatten, so daß Sie sich nicht mehr daran erinnern konnten, was während einer Zeitspanne von mehreren Stunden oder Tagen passiert war?	... Amnesie	? 1 2 3
G14	Haben Sie schon einmal das Bewußtsein verloren? Wenn ja: Kam dies aufgrund eines Schwächeanfalls vor?	... Verlust des Bewußtseins (nicht nur Schwächeanfall)	? 1 2 3
G15	Beurteilen Sie:	B4) Mindestens ein pseudoneurologisches Symptom wurde mit 3 kodiert.	1 3 1 → G40 (Schmerzstörung)
	Hatten Sie jemals ...	B1) Mindestens 4 der folgenden Schmerzsymptome:	
G16	... erhebliche Probleme mit Kopfschmerzen?	... Kopf	? 1 2 3
G17	... erhebliche Probleme mit Unterleibs- oder Bauchschmerzen?	... Unterleib	? 1 2 3
G18	... große Schwierigkeiten mit Rückenschmerzen?	... Rücken	? 1 2 3
G19	... Gelenkschmerzen?	... Gelenke	? 1 2 3
G20	... Schmerzen in den Armen oder Beinen, abgesehen von Gelenkschmerzen?	... Extremitäten	? 1 2 3
G21	... Schmerzen im Brustkorb?	... Brust	? 1 2 3
G22	Bei Frauen: Hatten Sie abgesehen von Ihrem 1. Menstruationsjahr sehr schmerzvolle Menstruationsphasen? (Schmerzvoller als bei den meisten anderen Frauen)?	... während der Menstruation	? 1 2 3

G23 oder Schmerzen beim Geschlechtsverkehr?	... während des Geschlechtsverkehrs	? 1 2 3
G24 oder beim Wasserlassen?	... während des Wasserlassens	? 1 2 3
G25	Hatten Sie schon einmal irgendwelche anderen Schmerzen, über die wir noch nicht gesprochen haben?	... andere Funktionsbereiche	? 1 2 3
G26		B1) Mindestens 4 der o.g. Schmerzsymptome sind mit 3 kodiert.	1 3 1 → G40 (Schmerzstörung)
	Hatten Sie jemals erhebliche Probleme mit...	B2) Mindestens 2 der folgenden Gastrointestinalsymptome (Schmerzen ausgenommen):	
G27 Übelkeit, d.h. war es Ihnen vom Magen her übel, ohne daß es jedoch zu Erbrechen kam?	... Übelkeit	? 1 2 3
G28 übermäßigen Blähungen oder Völlegefühl im Magen-Darm-Bereich?	... Blähungen	? 1 2 3
G29 Erbrechen (ausgenommen Erbrechen in der Schwangerschaft)?	... Erbrechen (ausgenommen Schwangerschaftserbrechen)	? 1 2 3
G30 flüssigem Stuhlgang oder Durchfall?	... Durchfall	? 1 2 3
G31	Gab es irgendwelche Nahrungsmittel, die Sie nicht essen konnten, weil Sie diese nicht vertragen haben oder krank davon wurden? Um welche handelte es sich?	... Unverträglichkeit von mehreren Nahrungsmitteln	? 1 2 3
G32		B2) Mindestens 2 gastrointestinale Symptome sind mit 3 kodiert.	1 3 1 → G40 (Schmerzstörung)
	Ich werde Ihnen nun einige Fragen zu Ihrer Sexualität stellen ...	B3) In der Vorgeschichte trat mindestens 1 sexuelles oder in Zusammenhang mit Schwangerschaft oder Geburt stehendes Symptom auf (Schmerzen ausgenommen), wie z.B.:	
G33	War Ihnen Sexualität im allgemeinen recht wichtig oder wären Sie auch gut ohne Sexualität ausgekommen?	... sexuelle Gleichgültigkeit	? 1 2 3
G34	Bei Männern: Hatten Sie öfter irgendwelche sexuellen Probleme, wie z.B. keine Erektion bekommen zu können?	... Erektions- oder Ejakulationsschwierigkeiten	? 1 2 3
G35	Bei Frauen: War Ihre Menstruation jemals unregelmäßig (abgesehen vom 1. Menstruationsjahr oder Menopause)?	... unregelmäßige Menstruationsphasen	? 1 2 3

G36	Bei Frauen: Hatten Sie schon einmal besonders starke Regelblutungen? Wenn ja: Stärker als bei den meisten anderen Frauen?	... übermäßig starke Regelblutungen	? 1 2 3
G37	Falls Schwangerschaft(en): Haben Sie während der/den Schwangerschaft(en) erbrochen?	... Erbrechen während der Schwangerschaft	? 1 2 3
G38		B3) 1 sexuelles Symptom ist mit 3 kodiert.	1 3
G39		Die Kriterien A und B1), B2) B3) und B4) einer Somatisierungsstörung sind mit 3 kodiert.	1 3

1 → G40
(Schmerzstörung)

3 = Somatisierungs-
störung

Schmerzstörung

Kriterien einer Schmerzstörung

G40	Falls unklar: Haben Sie wegen der Schmerzen einen Arzt aufgesucht?	A. Schmerzen in einem oder mehreren Körperteilen stehen im Mittelpunkt des Störungsbildes und sind so stark, daß sie eine Behandlung rechtfertigen.	? 1 2 3
G41	Wie sehr fühlen Sie sich durch die Schmerzen in Ihrem Leben beeinträchtigt? (Wurde es Ihnen dadurch sehr erschwert, Ihrer Arbeit nachzugehen oder mit Freunden zusammenzusein?)	B. Die Schmerzen verursachen klinisch bedeutsames Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Lebensbereichen.	? 1 2 3
G42	Was hat sich in Ihrem Leben verändert, nachdem die Schmerzen begonnen hatten? (Sagte der Arzt Ihnen, daß Ihre Schmerzen im Vergleich zum körperlichen Befund unverhältnismäßig stark sind?)	C. Es kann angenommen werden, daß psychische Faktoren eine wichtige Rolle für Beginn, Intensität, Verschlechterung oder Aufrechterhaltung der Schmerzen spielen.	? 1 2 3
G43	Beurteilen Sie:	D. Die Schmerzen sind nicht besser durch eine Affektive, Angst- oder Psychotische Störung zu erklären und erfüllen nicht die Kriterien für Dyspareunie (Schmerzen während des Geschlechtsverkehrs).	? 1 2 3
G44	Beurteilen Sie:	Die Kriterien A, B, C und D sind mit 3 kodiert.	1 3

1 → G45
(Unspezifische
Somatoforme Störung)
3 = Schmerzstörung

Falls unklar: Wie alt waren Sie, als Sie das erste Mal (Schmerzsymptome) hatten?

Alter bei Beginn der Schmerzstörung

Alter /

Kodieren Sie 99, falls unbekannt

Unspezifische Somatoforme Störung

Wenn Somatisierungsstörung (G39) oder Schmerzstörung (G44) kodiert wurden, kreuzen Sie hier an und gehen Sie zu G53 (Hypochondrie)!

- G45 Zur Kodierung genügen gewöhnlich die bisher erhaltenen Informationen. Prüfen Sie ggf. mit Hilfe folgender Fragen, ob das Kriterium erfüllt ist:
- A. Eine oder mehrere körperliche Beschwerden, z.B. Müdigkeit, Appetitverlust, gastrointestinale oder urologische Beschwerden ? 1 2 3
 1 → G53 (Hypochondrie)
- G46 Haben Sie mit einem Arzt über (Symptome) gesprochen? Was für eine Diagnose wurde gestellt? (Was sagte der Arzt über die Ursache?) Wurde aufgrund von Tests oder Röntgenaufnahmen irgendetwas Ungewöhnliches gefunden?
- Beschreiben Sie: ? 1 2 3
- B. Entweder 1) oder 2):
 1) Nach angemessener Untersuchung können die Symptome nicht durch einen bekannten allg. med. Krankheitsfaktor oder durch die direkte physiologische Folge einer Substanz (z.B. Drogen, Medikamente) erklärt werden.
- G47 Falls allg. med. Krankheitsfaktor: Wie sehr haben Sie unter (Symptome) gelitten?
- 2) Falls ein allg. med. Krankheitsfaktor besteht, gehen die soziale oder berufliche Beeinträchtigung oder die körperlichen Beschwerden weit über das Ausmaß hinaus, das man aufgrund der Vergangenheit, körperlicher Untersuchungen oder Laborbefunden erwarten würde. ? 1 2 3
 wenn B1 und B2 = 1 → G53 (Hypochondrie)
- G48 Falls unklar: Wie sehr beeinträchtigten (Symptome) Ihr Leben?
- C. Die Symptome verursachen klinisch bedeutsames Leiden oder eine Beeinträchtigung in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Lebensbereichen. ? 1 2 3
 1 → G53 (Hypochondrie)
- G49 Wann hat das alles begonnen?
- D. Die Dauer der Störung beträgt mindestens sechs Monate. ? 1 2 3
 Alter ____/____
 1 → G53 (Hypochondrie)
- G50 Beurteilen Sie, aber beachten Sie! Falls unklar ob Hypochondrie (G53 - G59), kodieren Sie dieses Kriterium später!
- E. Die Störung wird nicht besser durch eine andere psychische Störung (z.B. eine andere Somatoforme Störung, Sexuelle Dysfunktion, Affektive Störung, Angst-, Schlaf- oder Psychotische Störung) erklärt. ? 1 3
 1 → G53 (Hypochondrie)
- G51 Beurteilen Sie:
- F. Die Symptome werden nicht absichtlich produziert oder vorgespielt (wie z.B. bei Simulation oder Hypochondrie). ? 1 2 3
 1 → G53 (Hypochondrie)
- G52 Beurteilen Sie:
- Die Kriterien A, B, C, D, E und F einer Unspezifischen Somatoformen Störung sind mit 3 kodiert. 1 3
 1 → G53 (Hypochondrie)
 3 = Unspez. Somatoforme Störung

Hypochondrie (derzeitig)

- G53** Machen Sie sich unablässig Sorgen darüber, eine ernsthafte Erkrankung zu haben, die Ihre Ärzte bislang noch nicht erkannt und diagnostiziert haben? (Welche Krankheit? Warum denken Sie das?)
- A. Übermäßige Beschäftigung mit der Angst bzw. der Überzeugung, eine schwere Krankheit zu haben. Die Angst beruht auf der subjektiven (Fehl-) Interpretation körperlicher Phänomene oder Empfindungen als Beweis für eine körperliche Erkrankung.
- 1 → G60 (Körperwahrnehmungsstörung)
- Beschreiben Sie:**
- G54** Was haben Ihnen Ihre Ärzte gesagt? (Wurden Sie untersucht?)
- B. Die Angst oder Überzeugung, an einer Krankheit zu leiden, besteht trotz gegenteiliger Versicherung des Arztes weiter.
- 1 → G60 (Körperwahrnehmungsstörung)
- G55** Beurteilen Sie:
- C. Die Überzeugung (Kriterium A) hat nicht die Intensität einer Wahnidee (wie z.B. bei einer Wahnstörung vom somatischen Typus) und ist nicht auf einen umschriebenen Körperbereich beschränkt (wie z.B. bei der Körperwahrnehmungsstörung).
- 1 → G60 (Körperwahrnehmungsstörung)
- G56** Beurteilen Sie:
Beachten Sie! Falls Kriterien A und B mit 3 kodiert sind, kodieren Sie 3, ohne zu fragen!
- D. Die Angst verursacht ein klinisch bedeutsames Leiden oder eine Beeinträchtigung in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Lebensbereichen.
- 1 → G60 (Körperwahrnehmungsstörung)
- G57** Falls unklar: Wann hat das alles angefangen?
- E. Die Störung dauert mindestens 6 Monate an.
- Alter: ____/____
- 1 → G60 (Körperwahrnehmungsstörung)
- G58** Beurteilen Sie:
- F. Die übermäßige Beschäftigung kann nicht besser durch eine Generalisierte Angststörung, eine Zwangsstörung, Panikstörung, MDE, Trennungsangst oder eine andere Somatoforme Störung erklärt werden.
- 1 → G60 (Körperwahrnehmungsstörung)
- G59** Beurteilen Sie:
- Die Kriterien A, B, C, D, E und F einer Hypochondrie sind mit 3 kodiert.
- Kodieren Sie ggf. das entsprechende Kriterium der Unspezifischen Somatoformen Störung (G52) um.
- 1 3
3= Hypochondrie

7.4.7 Versuchsteilnehmer-Laufzettel

Code:_____ **Gruppe: MD – SSI-8 – KG Reihenfolge-Bedingung:**

Versuchsbeginn (MZP 1): _____

Voruntersuchung		
Info-Telefon	Info	Sonstiges
Kurzinfo Ausschlusskriterien	SKID-I MD SSI-8 KG Einverständnis Demographischer FB Aktiv-FB FSOZU SKID-II Größe & Gewicht Notrufnummern mitgegeben	
Datum:	Datum:	
		Untersuchungsbeginn:

Prä1		MZP 1		Prä2		MZP 2		Prä3		MZP 3		Prä4		MZP 4		Prä5		MZP 5		Prä 6		MZP 6	
Schlaf Ernähr		Blut Schmerz Fragebögen BDI SOMS-7 SCL TICS-K Algo		Schlaf Ernähr		Blut Schmerz Fragebögen BDI SOMS-7 SCL Algo Aktometer an		Schlaf Ernähr		Blut Schmerz Fragebögen BDI SOMS-7 SCL Algo Aktometer ab		Schlaf Ernähr		Blut Schmerz Fragebögen BDI SOMS-7 SCL Algo Aktometer an		Schlaf Ernähr		Blut Schmerz Fragebögen BDI SOMS-7 SCL Algo Aktometer ab		Schlaf Ernähr		Blut Schmerz Fragebögen BDI SOMS-7 SOMS-2 SCL TICS-K Algo	
Datum:		Datum:		Datum:		Datum:		Datum:		Datum:		Datum:		Datum:		Datum:		Datum:		Datum:		Datum:	

→ 4 Wochen Pause → 1 Woche Exp-Bedingung → 3 Wochen Pause → 1 Woche 2. Exp-Bed. → 3 Wochen Pause →

7.4.8 Soziodemographischer Fragebogen

Alter: _____

Geschlecht: ☐ weiblich ☐ männlich

Raucher: ☐ ja ☐ nein

wenn ja: ☐ gelegentlich ☐ täglich

Medikamente (inkl. Verhütungsmittel): _____

Hatten Sie in den letzten zwei Wochen eine Infektion oder Verletzung? ☐ ja ☐ nein

Nationalität: _____

Familienstand: ☐ ledig (☐ feste Partnerschaft oder ☐ keine feste Partnerschaft)
☐ verheiratet ☐ geschieden ☐ verwitwet

Schulabschluss: ☐ Volks-/Hauptschule ☐ Realschule ☐ (Fach-)Abitur ☐ POS
☐ kein Schulabschluss

Berufsausbildung: _____

Welche Tätigkeit üben Sie derzeit aus? _____

Von Frauen auszufüllen:

Zeitpunkt und Dauer ihrer letzten Periode: _____

Vom Untersucher auszufüllen:

Größe: _____ Gewicht: _____

7.4.9 F-Sozu

In diesem Fragebogen geht es um Ihre Beziehungen zu wichtigen Menschen, also zum Partner, zu Familienmitgliedern, Freunden und Bekannten, Kollegen und Nachbarn. Wir möchten erfahren, wie Sie diese Beziehungen erleben und einschätzen.

Der Fragebogen enthält eine Reihe von Aussagen. Neben jeder Aussage finden sie fünf Kreise. Kreuzen Sie bitte den Kreis an, der ihrer Zustimmung entspricht. Ein Kreuz ganz rechts („trifft genau zu“) würde bedeuten, dass die entsprechende Aussage für Sie genau zutrifft; ein Kreuz ganz links („trifft nicht zu“) würde bedeuten, dass diese Aussage für Sie gar nicht zutrifft.

Wir geben Ihnen dazu ein Beispiel:

	trifft nicht zu				Trifft genau zu
Ich habe Freunde / Angehörige, die es gut finden, wie ich lebe.	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Das Ankreuzen an dieser Stelle heißt, dass diese Feststellung eher nicht zutrifft.

Bitte entscheiden Sie sich bei jeder Aussage für eine der fünf Einschätzungen und zwar mit einem Kreuz durch eine der fünf Nullen. Scheuen Sie sich nicht, auch extreme Werte anzukreuzen, wenn dies für Sie zutrifft. Es gibt dabei keine „richtigen“ oder „falschen“ Angaben, es kommt auf Ihr Erleben an. Am besten kreuzen Sie ohne lange zu überlegen an der Stelle an, die Ihrer ersten Einschätzung entspricht.

Bitte achten Sie darauf, dass Sie alle Aussagen beantworten.

Wenn in den folgenden Aussagen allgemein von „Menschen“ oder von „Freunden / Angehörigen“ die Rede ist, dann sind die Menschen gemeint, die für Sie wichtig sind.

	trifft nicht zu				Trifft genau zu
1. Ich habe Menschen, die sich um meine Wohnung (Blumen, Haustiere) kümmern können, wenn ich mal nicht da bin	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Es gibt Menschen, die mich so nehmen, wie ich bin	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. Meinen Freunden / Angehörigen ist es wichtig, meine Meinung zu bestimmten Dingen zu erfahren	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. Ich wünsche mir von anderen mehr Verständnis und Zuwendung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. Ich kenne einen sehr vertrauten Menschen, mit dessen Hilfe ich in jedem Fall rechnen kann	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. Bei Bedarf kann ich mir Werkzeug oder Lebensmittel ausleihen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. Ich habe Freunde / Angehörige, die auch mal gut zuhören können, wenn ich mich aussprechen möchte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. Ich kenne fast niemanden, mit dem ich gerne ausgehe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. Ich habe Freunde / Angehörige, die mich auch einfach mal umarmen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. Wenn ich krank bin, kann ich ohne Zögern Freunde / Angehörige bitten, wichtige Dinge (z.B. Einkaufen) für mich zu erledigen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11. Wenn ich mal tief bedrückt bin, weiß ich, zu wem ich gehen kann	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12. Ich fühle mich oft als Außenseiter	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13. Es gibt Menschen, die Leid und Freude mit mir teilen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14. Bei manchen Freunden / Angehörigen kann ich auch mal ganz ausgelassen sein	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

- | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | | | | trifft
nicht
zu | Trifft
genau zu |
| 15. Ich habe einen vertrauten Menschen, in dessen Nähe ich mich sehr wohl fühle | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 16. Ich habe genug Menschen, die mir wirklich helfen, wenn ich mal nicht weiter weiß | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 17. Es gibt Menschen, die zu mir halten, auch wenn ich Fehler mache | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 18. Ich wünsche mir mehr Geborgenheit und Nähe | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 19. Es gibt genug Menschen, zu denen ich ein wirklich gutes Verhältnis habe | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 20. Es gibt eine Gemeinschaft von Menschen (Freundeskreis, Clique), zu denen ich mich zugehörig fühle | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 21. Durch meinen Freundes- und Bekanntenkreis erhalte ich oft gute Tipps (z.B. guter Arzt, wichtige Informationen) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 22. Es gibt Menschen, denen ich alle meine Gefühle zeigen kann, ohne dass es peinlich wird | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

7.4.10 SKID-II

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihrer Persönlichkeit, also auf Ihre Empfindungen, Gefühle, Einstellungen und Verhaltensweisen in Ihrem bisherigen Leben. Bitte versuchen Sie, sich so zu beschreiben, **wie Sie im Allgemeinen sind**. Beziehen Sie sich dabei auf die **letzten fünf bis zehn Jahre**. Kreuzen Sie bitte das Zutreffende an. Wenn Sie eine Frage nicht verstehen, lassen Sie diese bitte aus.

		Nein	Ja
1.	Vermeiden Sie berufliche Aufgaben oder Aufträge, bei denen Sie mit vielen Menschen zu tun haben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Meiden Sie Kontakt mit anderen Menschen, es sei denn, Sie sind sicher, dass diese Sie mögen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	Fällt es Ihnen schwer, anderen Menschen gegenüber offen zu sein, selbst wenn diese Ihnen nahe stehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	Wenn Sie mit anderen Menschen zu tun haben, befürchten Sie dann oft, von ihnen kritisiert und abgelehnt zu werden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	Sind Sie gewöhnlich zurückhaltend und schweigsam, wenn Sie neue Leute kennen lernen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	Glauben Sie, dass Sie nicht so klug, so geschickt oder so attraktiv sind wie die meisten anderen Menschen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	Haben Sie Angst davor, neue Dinge auszuprobieren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	Benötigen Sie häufig Ratschläge oder Bestätigung von anderen, bevor Sie alltägliche Entscheidungen treffen können, also z.B. was Sie anziehen oder in einem Restaurant bestellen sollen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.	Sind Sie bei der Organisation wichtiger Lebensbereiche, wie z.B. finanziellen Angelegenheiten, Kindererziehung oder der Planung des Alltags, von anderen Personen abhängig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.	Fällt es ihnen schwer, anderen zu widersprechen, selbst wenn Sie denken, dass diese im Unrecht sind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.	Fällt es Ihnen schwer, Aufgaben zu beginnen oder daran zu arbeiten, wenn Ihnen niemand dabei hilft?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.	Übernehmen Sie oft freiwillig unerfreuliche Aufgaben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13.	Fühlen Sie sich im Allgemeinen unwohl, wenn Sie allein sind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.	Wenn eine enge Beziehung endet, brauchen Sie dann schnell einen anderen Menschen, auf den Sie sich verlassen können?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15.	Denken Sie oft darüber nach, allein gelassen zu werden und niemanden zu haben, der sich um Sie kümmert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16.	Sind Sie jemand, der viel Wert auf Details, Ordnung und Organisation legt, oder machen Sie gern Listen und Zeitpläne?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- | | | | |
|-----|--|--------------------------|--------------------------|
| 17. | Haben Sie Schwierigkeiten, Arbeiten zu Ende zu bringen, weil Sie viel Zeit darauf verwenden, alles genau richtig zu machen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | Nein | Ja |
| 18. | Glauben Sie selbst oder haben andere Ihnen schon gesagt, dass Sie mit Ihrer Arbeit (mit der Schule) oft so beschäftigt sind, dass keine Zeit mehr für Freunde und Vergnügungen bleibt? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 19. | Haben Sie sehr hohe moralische Ansprüche? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 20. | Fällt es Ihnen schwer, Dinge wegzuerwerfen, weil Sie denken, sie vielleicht irgendwann wieder gebrauchen zu können? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 21. | Fällt es ihnen schwer, sich von anderen helfen zu lassen, wenn diese die Angelegenheit nicht genau nach ihren Vorstellungen erledigen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 22. | Fällt es Ihnen schwer, Geld für sich oder andere Personen auszugeben, auch wenn Sie genügend haben? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 23. | Sind Sie sich oft so sicher, recht zu haben, dass Ihnen ganz gleich ist, was andere Leute sagen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 24. | Hat man Ihnen schon einmal gesagt, Sie seien eigensinnig oder stur? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 25. | Wenn jemand Sie um etwas bittet, das Sie eigentlich nicht tun wollen, sagen Sie zunächst zwar „ja“, arbeiten dann aber sehr langsam oder nachlässig? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 26. | Neigen Sie oft dazu, etwas, was Sie nicht tun wollen, einfach zu „vergessen“? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 27. | Haben Sie häufig den Eindruck, dass andere Sie nicht verstehen oder Ihre Leistungen nicht ausreichend schätzen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 28. | Sind Sie oft schlechter Laune und geraten dann leicht ins Streiten? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 29. | Haben Sie oft das Gefühl, dass die meisten Ihrer Vorgesetzten, Lehrer, Dozenten oder andere Leute in höheren Positionen eigentlich unfähig sind? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 30. | Erleben Sie es häufig als ungerecht, dass andere Menschen mehr besitzen als Sie? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 31. | Beschweren Sie sich oft darüber, dass Ihnen ausschließlich nur Schlechtes passiert? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 32. | Passiert es ihnen oft, dass Sie erst jemanden vor den Kopf stoßen und dann alles tun, was der andere will, um es wieder gut zu machen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 33. | Fühlen Sie sich in der Regel unglücklich oder ohne Lebensfreude? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 34. | Halten Sie sich im Grunde für minderwertig und haben Sie von sich selbst eine schlechte Meinung? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

- | | | | |
|-----|--|--------------------------|--------------------------|
| 35. | Machen Sie sich selbst oft schlecht? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 36. | Sind Sie jemand, der sich ständig Sorgen macht? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 37. | Verurteilen Sie andere häufig und haben schnell etwas an ihnen auszusetzen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 38. | Denken Sie, dass die meisten Menschen im Prinzip schlecht sind? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 39. | Befürchten Sie fast immer das Schlimmste? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 40. | Haben Sie oft Schuldgefühle, weil Sie etwas getan oder etwas unterlassen haben? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | Nein | Ja |
| 41. | Müssen Sie ständig auf der Hut sein, um zu verhindern, dass andere Sie ausnutzen oder verletzen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 42. | Zweifeln Sie oft daran, ob Sie Ihren Freunden oder Arbeitskollegen trauen können? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 43. | Glauben Sie, dass es besser ist, andere nicht zu viel über Sie wissen zu lassen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 44. | Entdecken Sie häufig eine verborgene Bedeutung hinter dem, was andere sagen oder tun? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 45. | Sind Sie sehr nachtragend, d.h. dauert es lange, bis Sie jemandem verzeihen, der Sie beleidigt oder gekränkt hat? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 46. | Gibt es viele Leute, denen Sie nicht verzeihen können, auch wenn das, was diese gesagt oder getan haben, schon lange zurückliegt? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 47. | Werden Sie schnell wütend oder reagieren Sie aggressiv, wenn Sie kritisiert oder beleidigt werden? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 48. | Haben Sie schon öfter den Verdacht gehabt, Ihr Ehegatte oder Partner sei Ihnen untreu? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 49. | Wenn Sie in der Öffentlichkeit Leute sehen, die sich miteinander unterhalten, denken Sie dann häufig, dass man über Sie redet? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 50. | Haben Sie oft das Gefühl, dass Dinge, die augenscheinlich nichts miteinander zu tun haben, Ihnen eine besondere Botschaft vermitteln sollen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 51. | Entdecken Sie häufig verborgene Botschaften hinter scheinbar zufälligen Ereignissen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 52. | Hatten Sie jemals den Eindruck, dass Sie Dinge geschehen lassen können, einfach, indem Sie sich es wünschen oder daran denken? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 53. | Haben Sie persönliche Erfahrungen mit übernatürlichen Dingen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 54. | Glauben Sie, einen „sechsten Sinn“ zu haben, so dass Sie – im Gegensatz zu anderen – Dinge im Voraus wissen und vorhersagen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

können?

- | | | | |
|-----|---|--------------------------|--------------------------|
| 55. | Haben Sie schon öfter Gegenstände oder Schatten gesehen und gedacht, es seien in Wirklichkeit Menschen oder Tiere, oder haben Sie Geräusche für menschliche Stimmen gehalten? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 56. | Haben Sie manchmal das Gefühl, dass eine unsichtbare Person oder Kraft Sie umgibt, obwohl Sie niemanden sehen konnten? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 57. | Sehen Sie oft die Aura oder Energiefelder von anderen Menschen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 58. | Gibt es außerhalb ihrer Familie nur sehr wenige Menschen, zu denen Sie eine wirklich enge Beziehung haben? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 59. | Sind Sie oft nervös oder ängstlich, wenn Sie mit anderen Menschen zusammen sind? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 60. | Könnten Sie ohne enge Beziehungen, wie man sie zum Beispiel in einer Familie oder mit Freunden hat, auskommen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | Nein | Ja |
| 61. | Würden Sie die meisten Dinge lieber allein als mit anderen zusammen machen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 62. | Könnten Sie ohne sexuelle Beziehung zufrieden sein? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 63. | Gibt es nur ganz wenige Dinge im Leben, die Ihnen wirklich Freude bereiten? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 64. | Ist es Ihnen gleichgültig, was andere über Sie denken? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 65. | Haben Sie das Gefühl, dass es nichts gibt, was Sie sehr glücklich oder sehr traurig machen kann? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 66. | Stehen Sie gern im Mittelpunkt? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 67. | Flirten Sie oft? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 68. | Kleiden Sie sich gern sexy, auch wenn Sie zum Beispiel nur zur Arbeit gehen oder Besorgungen machen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 69. | Versuchen Sie, durch Ihre äußere Erscheinung, wie zum Beispiel Kleidung, die Aufmerksamkeit auf sich zu ziehen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 70. | Sehen Sie sich gern als schillernde Persönlichkeit? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 71. | Sind Sie oft unsicher in ihren Meinungen und Ansichten und übernehmen die Meinung anderer? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 72. | Bekommen Sie fast zu allen Menschen, die Sie treffen, schnell engen Kontakt? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 73. | Haben Sie das Gefühl, dass die meisten Menschen ihre besonderen Fähigkeiten gar nicht richtig schätzen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 74. | Wurde Ihnen schon einmal gesagt, Sie hätten eine zu hohe Meinung von | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

sich selbst?

- | | | | |
|-----|--|--------------------------|--------------------------|
| 75. | Denken Sie oft an die Macht, den Ruhm oder die Anerkennung, die Sie eines Tages haben werden? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 76. | Denken Sie oft an die ideale Liebe, die Sie eines Tages finden werden? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 77. | Wenn Sie eine Beschwerde haben, bestehen Sie fast immer darauf, den höchsten Vorgesetzten zu sprechen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 78. | Glauben Sie, dass es sich nur lohnt, Zeit mit Menschen zu verbringen, die etwas Besonderes oder besonders wichtig sind? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 79. | Ist es Ihnen sehr wichtig, dass andere Sie beachten oder Sie in irgendeiner Weise bewundern? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 80. | Glauben Sie, dass Sie sich bestimmten Regeln oder gesellschaftlichen Konventionen nicht unterordnen müssen, wenn diese Sie einschränken? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 81. | Glauben Sie, dass es Gründe gibt, weswegen andere Leute Sie besonders zuvorkommend behandeln sollten? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 82. | Mussten Sie schon einmal andere regelrecht benutzen, um etwas zu erreichen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 83. | Sind Ihnen Ihre eigenen Bedürfnisse oft wichtiger als die anderer? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | Nein | Ja |
| 84. | Sind Sie oft der Meinung, dass andere Ihren Wünschen bedingungslos nachkommen sollten? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 85. | Halten Sie es oft für unwichtig, sich mit den Angelegenheiten oder Gefühlen anderer auseinander zu setzen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 86. | Können Sie es kaum ertragen, wenn andere erfolgreich sind? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 87. | Haben Sie den Eindruck, dass andere oft neidisch auf Sie sind? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 88. | Glauben Sie, dass nur sehr wenige Menschen ihre Zeit und Ihre Aufmerksamkeit verdienen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 89. | Geraten Sie aus der Fassung, wenn Sie sich vorstellen, dass jemand, der Ihnen viel bedeutet, Sie verlässt? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 90. | Sind ihre Beziehungen zu Personen, an denen Ihnen viel liegt, von einem ständigen Auf und Ab gekennzeichnet? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 91. | Haben Sie schon die Erfahrung gemacht, dass sich ihre Zielsetzungen und Ihr Gefühl, wer Sie sind, plötzlich ändern? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 92. | Erleben Sie häufig krasse Veränderungen dabei, wie Sie sich selbst sehen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 93. | Ändern Sie oft plötzlich ihre Zielsetzungen, ihre beruflichen Pläne, religiöse Anschauungen und ähnliches? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

- | | | | |
|------|--|--------------------------|--------------------------|
| 94. | Handeln Sie oft impulsiv? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 95. | Haben Sie je versucht, sich selbst zu verletzen oder umzubringen oder es angedroht? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 96. | Haben Sie sich je absichtlich geschnitten, verbrannt oder gekratzt? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 97. | Sind Sie launisch? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 98. | Fühlen Sie sich oft innerlich leer? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 99. | Haben Sie oft Wutausbrüche oder werden so böse, dass Sie die Kontrolle verlieren? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 100. | Schlagen Sie andere oder werfen Sie mit Gegenständen, wenn Sie wütend sind? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 101. | Können selbst Kleinigkeiten Sie sehr wütend machen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 102. | Werden Sie anderen gegenüber argwöhnisch oder fühlen Sie sich manchmal unwirklich, wenn Sie unter großem Druck stehen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Verhaltensweisen, die vor Ihrem 15. Lebensjahr aufgetreten sein könnten.

Vor Ihrem 15. Lebensjahr...

- | | | | |
|------|---|--------------------------|--------------------------|
| 103. | ... haben Sie andere Kinder schikaniert oder bedroht? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 104. | ... haben Sie Schlägereien angefangen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | Nein | Ja |
| 105. | ... haben Sie in einem Kampf eine Waffe benutzt, wie zum Beispiel einen Stock, einen Stein, eine zerbrochene Flasche, ein Messer oder einen Revolver? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 106. | ... haben Sie jemals versucht, absichtlich anderen Schmerz oder Leid zuzufügen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 107. | ... haben Sie manchmal absichtlich Tiere gequält? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 108. | ... haben Sie jemals einer anderen Person gewaltsam etwas weggenommen, indem Sie sie bedrohten, überfielen oder beraubten? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 109. | ... haben Sie jemals einen anderen Menschen zu sexuellem Kontakt gezwungen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 110. | ... haben Sie schon einmal absichtlich Feuer gelegt? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 111. | ... haben Sie vorsätzlich Dinge beschädigt, die nicht Ihnen gehörten? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 112. | ... sind Sie irgendwo eingebrochen (z.B. Wohnung, Haus, Auto)? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 113. | ... haben Sie häufig gelogen oder andere betrogen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

114. ... haben Sie jemals etwas gestohlen, zum Beispiel in einem Kaufhaus? ☐ ☐
115. ... sind Sie jemals von zu Hause weggelaufen und über Nacht weggeblieben? ☐ ☐

Vor ihrem 13. Lebensjahr...

116. ... sind Sie abends oft wesentlich später nach Hause gekommen als Sie durften? ☐ ☐
117. ... haben Sie oft die Schule geschwänzt? ☐ ☐

7.4.11 Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität

Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität - *Kurzform*

Name: Größe: cm Gewicht: kg

1) Sind Sie berufstätig (auch Hausfrau) oder in Ausbildung?

- ☐ nein ☐ ja Ihre berufliche Tätigkeit beinhaltet hauptsächlich:
- ☐ **sitzende Tätigkeiten** (z.B.: Büro, Student...)
- ☐ **mäßige Bewegung** (z.B.: Handwerker, Hausmeister, Hausfrau...)
- ☐ **intensive Bewegung** (z.B.: Postzusteller, Wald- und Bauarbeiter...)

2) Waren Sie in der letzten Woche zu Fuß unterwegs,

- a) ... auf dem Weg zur Arbeit oder zum Einkaufen usw.? ☐ nein ☐ ja
Wenn ja, wie lange sind Sie dabei gegangen? **insgesamt** Minuten/Stunden
- b) ... zum Spaziergehen? ☐ nein ☐ ja
Wenn ja, wie lange waren Sie letzte Woche spazieren? **insgesamt** Minuten/Stunden

3) Sind Sie in der letzten Woche Fahrrad gefahren,

- a) ... zur Arbeit oder zum Einkaufen usw.? ☐ nein ☐ ja
Wenn ja, wie lange sind Sie dabei geradelt? **insgesamt** Minuten/Stunden
- b) ... auf dem Heimtrainer bzw. auf Radtouren? ☐ nein ☐ ja
Wenn ja, wie lange sind Sie dabei geradelt? **insgesamt** Minuten/Stunden
..... Watt

- 4) Haben Sie einen Garten? ☐ nein ☐ ja Wenn ja,
wieviel Stunden haben Sie letzte Woche in Ihrem Garten verbracht? **Stunden pro Woche.**
Davon waren **Stunden Gartenarbeit**
und **Stunden Ruhe und Erholung**

- 5) Steigen Sie regelmäßig Treppen? ☐ nein ☐ ja, Stockwerke, mal am Tag

- 6) Sind Sie im letzten Monat geschwommen? ☐ nein ☐ ja, ca. Stunden im **Monat** (reine Schwimmzeit)

7) Haben Sie im letzten Monat Sport betrieben?

(z.B.: Jogging, Fußball, Handball, Federball, Squash, Gymnastik, Tennis, Tischtennis)

- ☐ nein ☐ ja wenn ja, welchen Sport

Beispiel:
..... 1. Dauerlauf ca. 30. Minuten/Stunden pro Woche/Monat
..... 2. Federball 2. Minuten/Stunden pro Woche/Monat

1. ca. Minuten/Stunden pro Woche/Monat
2. Minuten/Stunden pro Woche/Monat
3. Minuten/Stunden pro Woche/Monat
4. Minuten/Stunden pro Woche/Monat

8) Gehen Sie zu Tanzveranstaltungen und/oder kegeln Sie?

- Tanzen: ☐ nein ☐ ja mal / Monat je: **Stunden**
Kegeln: ☐ nein ☐ ja mal / Monat je: **Stunden**

Vielen Dank

7.4.12 Fragebögen Messzeitpunkte

Liebe Teilnehmerin, lieber Teilnehmer,

zunächst vielen Dank für ihr Engagement, die folgenden Fragebögen zu beantworten. Sie können die Fragen in aller Ruhe beantworten.

Die **Beantwortung der Fragebogen beträgt ca. 20 Minuten**. Bei der Beantwortung der Fragebögen wird Ihnen auffallen, dass sich manche Fragen ähneln. Dies hat methodische Gründe und muss Sie nicht verunsichern. Wir bitten Sie daher um Ihr Verständnis.

Bitte beantworten Sie alle Fragen zügig und vertrauen Sie dabei Ihrem spontanen Urteil. Bei den Fragen gibt es keine richtigen oder falschen Antworten. Wenn dennoch eine Aussage für Sie schwierig erscheint, versuchen Sie diese bitte tendenziell zu beantworten. Für den Erfolg der Studie ist es von äußerster Wichtigkeit, dass Sie keine der Fragen auslassen und den **Fragebogen vollständig ausfüllen**.

Ihre **Angaben** werden **anonym und streng vertraulich** nach den Regeln des Datenschutzes **behandelt** und nur zu wissenschaftlichen Zwecken verwendet. Durch die Verwendung eines Codes wird es nicht möglich sein, Rückschlüsse auf einzelne Personen zu ziehen, so dass wir Daten nur anonymisiert abspeichern.

Nochmals vielen Dank, dass Sie diese wissenschaftliche Studie unterstützen!

Code: _____

Datum: _____

7.4.12.1 SOMS-7 (MZP I – VI)

Anleitung: Im folgenden finden Sie eine Liste von körperlichen Beschwerden. Bitte geben Sie an, ob und wie sehr Sie im Laufe der vergangenen 7 Tage unter diesen Beschwerden gelitten haben. Geben Sie nur solche Beschwerden an, für die von Ärzten keine genauen Ursachen gefunden wurden und die Ihr Wohlbefinden stark beeinträchtigt haben.

Ich habe die Anleitung gelesen: ☐ Ja ☐ Nein

Ausmaß der Beeinträchtigung

Ich habe in den vergangenen 7 Tagen unter folgenden Beschwerden gelitten:		gar nicht	leicht	mittelmäßig	stark	sehr stark
1.	Kopf- oder Gesichtsschmerzen	0	1	2	3	4
2.	Schmerzen im Bauch oder in der Magengegend	0	1	2	3	4
3.	Rückenschmerzen	0	1	2	3	4
4.	Gelenkschmerzen	0	1	2	3	4
5.	Schmerzen in den Armen oder Beinen	0	1	2	3	4
6.	Brustschmerzen	0	1	2	3	4
7.	Schmerzen im Enddarm	0	1	2	3	4
8.	Schmerzen beim Geschlechtsverkehr	0	1	2	3	4
9.	Schmerzen beim Wasserlassen	0	1	2	3	4
10.	Übelkeit	0	1	2	3	4
11.	Völlegefühl (sich aufgebläht fühlen)	0	1	2	3	4
12.	Druckgefühl, Kribbeln oder Unruhe im Bauch	0	1	2	3	4
13.	Erbrechen (außerhalb einer Schwangerschaft)	0	1	2	3	4
14.	Vermehrtes Aufstoßen (in der Speiseröhre)	0	1	2	3	4
15.	„Luftschlucken“, Schluckauf oder Brennen im Brust- oder Magenbereich	0	1	2	3	4
16.	Unverträglichkeit von verschiedenen Speisen	0	1	2	3	4
17.	Appetitverlust	0	1	2	3	4
18.	Schlechter Geschmack im Mund oder stark belegte Zunge	0	1	2	3	4
19.	Mundtrockenheit	0	1	2	3	4
20.	Häufiger Durchfall	0	1	2	3	4
21.	Flüssigkeitsaustritt aus dem Darm	0	1	2	3	4
22.	Häufiges Wasserlassen	0	1	2	3	4
23.	Häufiger Stuhldrang	0	1	2	3	4
24.	Herzrasen oder Herzstolpern	0	1	2	3	4
25.	Druckgefühl in der Herzgegend	0	1	2	3	4
26.	Schweißausbrüche (heiß oder kalt)	0	1	2	3	4
27.	Hitzewallungen oder Erröten	0	1	2	3	4
		Ausmaß der Beeinträchtigung				
Ich habe in den vergangenen 7 Tagen unter folgenden Beschwerden gelitten:		gar nicht	leicht	mittelmäßig	stark	sehr stark
28.	Atemnot (außer bei Anstrengung)	0	1	2	3	4
29.	Übermäßig schnelles Ein- und Ausatmen	0	1	2	3	4
30.	außergewöhnliche Müdigkeit bei leichter	0	1	2	3	4

	Anstrengung					
31.	Flecken oder Farbänderungen der Haut	0	1	2	3	4
32.	Sexuelle Gleichgültigkeit	0	1	2	3	4
33.	Unangenehme Empfindungen im oder am Genitalbereich	0	1	2	3	4
34.	Koordinations- oder Gleichgewichtsstörungen	0	1	2	3	4
35.	Lähmung oder Muskelschwäche	0	1	2	3	4
36.	Schwierigkeiten beim Schluckauf oder Kloßgefühl	0	1	2	3	4
37.	Flüsterstimme oder Stimmverlust	0	1	2	3	4
39.	Sinnestäuschungen	0	1	2	3	4
40.	Verlust von Berührungs- oder Schmerzempfindungen	0	1	2	3	4
41.	Unangenehme Kribbelempfindungen	0	1	2	3	4
42.	Sehen von Doppelbildern	0	1	2	3	4
43.	Blindheit	0	1	2	3	4
44.	Verlust des Hörvermögens	0	1	2	3	4
45.	Krampfanfälle	0	1	2	3	4
46.	Gedächtnisverlust	0	1	2	3	4
47.	Bewusstlosigkeit	0	1	2	3	4
Für Frauen:						
48.	Schmerzhafte Regelblutungen	0	1	2	3	4
49.	Unregelmäßige Regelblutungen	0	1	2	3	4
50.	Übermäßige Regelblutungen	0	1	2	3	4
51.	Erbrechen während der gesamten Schwangerschaft	0	1	2	3	4
52.	Ungewöhnlicher oder verstärkter Ausfluss aus der Scheide	0	1	2	3	4
Für Männer:						
53.	Impotenz oder Störungen des Samenergusses	0	1	2	3	4

7.4.12.2 BDI (MZP I – VI)

Die folgenden beiden Seiten enthalten Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe sorgfältig durch. Kreuzen Sie die eine Aussage jeder Gruppe an, die am besten beschreibt, wie Sie sich **in dieser Woche einschließlich heute** gefühlt haben! Falls mehrere Aussagen in einer Gruppe gleichermaßen zuzutreffen scheinen, können Sie auch mehrere Ziffern ankreuzen. Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

A

G

- 0 Ich fühle mich nicht traurig.
- 1 Ich fühle mich traurig.
- 2 Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.
- 3 Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage.

B

- 0 Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.
- 1 Ich sehe mutlos in die Zukunft.
- 2 Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.
- 3 Ich habe das Gefühl, dass die Zukunft hoffnungslos ist, und dass die Situation nicht besser werden kann.

C

- 0 Ich fühle mich nicht als Versager.
- 1 Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt.
- 2 Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge.
- 3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.

D

- 0 Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.
- 1 Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.
- 2 Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.
- 3 Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.

E

- 0 Ich habe keine Schuldgefühle.
- 1 Ich habe häufig Schuldgefühle.
- 2 Ich habe fast immer Schuldgefühle.
- 3 Ich habe immer Schuldgefühle.

F

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein.
- 1 Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu sein.
- 2 Ich erwarte, bestraft zu werden.
- 3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu gehören.

M

- 0 Ich bin so entschlossen wie immer.
- 1 Ich schiebe jetzt Entscheidungen öfter als früher auf.
- 2 Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.
- 3 Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.

N

- 0 Ich habe nicht das Gefühl schlechter auszusehen als früher.
- 1 Ich mache mir Sorgen, dass ich alt oder

- 0 Ich bin nicht von mir enttäuscht.
- 1 Ich bin von mir enttäuscht.
- 2 Ich finde mich fürchterlich.
- 3 Ich hasse mich.

H

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen.
- 1 Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler oder Schwächen.
- 2 Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.
- 3 Ich gebe mir für alles die Schuld was schief geht.

1

- 0 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.
- 1 Ich denke manchmal an Selbstmord, ich würde es aber nicht tun.
- 2 Ich möchte mich am liebsten umbringen.
- 3 Ich würde mich umbringen, wenn ich es könnte.

J

- 0 Ich weine nicht öfter als früher.
- 1 Ich weine jetzt mehr als früher.
- 2 Ich weine jetzt die ganze Zeit.
- 3 Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.

K

- 0 Ich bin nicht reizbarer als sonst.
- 1 Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.
- 2 Ich fühle mich dauernd gereizt.
- 3 Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.

L

- 0 Ich habe nicht das Interesse an anderen Menschen verloren.
- 1 Ich interessiere mich jetzt weniger für andere Menschen als früher.
- 2 Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren.
- 3 Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.

S

- 0 Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen.
1 Ich habe mehr als zwei Kilo abgenommen.
2 Ich habe mehr als fünf Kilo abgenommen.
3 Ich habe mehr als acht Kilo abgenommen.

Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen:
ja ☐ nein ☐

T

- 0 Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.
- 1 Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme,

- unattraktiv aussehe.
- 2 Ich habe das Gefühl, dass in meinem Aussehen Veränderungen eingetreten sind, die mich unattraktiv machen.
 - 3 Ich finde mich hässlich.

O

- 0 Ich kann genauso gut arbeiten wie früher.
- 1 Ich muss mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.
- 2 Ich muss mich zu jeder Tätigkeit zwingen.
- 3 Ich bin unfähig zu arbeiten.

P

- 0 Ich schlafe so gut wie sonst.
- 1 Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.
- 2 Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer wieder einzuschlafen.
- 3 Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.

Q

- 0 Ich ermüde nicht stärker als sonst.
- 1 Ich ermüde schneller als früher.
- 2 Fast alles ermüdet mich.
- 3 Ich bin zu müde, um etwas zu tun.

R

- 0 Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.
- 1 Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.
- 2 Mein Appetit hat sehr stark nachgelassen.
- 3 Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.

wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung.

- 2 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass es mir schwer fällt, an etwas anderes zu denken.
- 3 Ich mache mir so große Sorgen über meine gesundheitlichen Probleme, dass ich an nichts anderes denken kann.

U

- 0 Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sexualität bemerkt.
- 1 Ich interessiere mich jetzt weniger für Sexualität als früher.
- 2 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sexualität.
- 3 Ich habe das Interesse für Sexualität völlig verloren.

7.4.12.3 SCL-90-R (MZP I – VI)

Anleitung:

Sie finden auf diesem Blatt eine Liste von Problemen und Beschwerden, die man manchmal hat. Bitte lesen Sie jede Frage sorgfältig durch und entscheiden Sie, wie sehr Sie **in den letzten sieben Tagen** durch diese Beschwerden gestört oder bedrängt worden sind.

Überlegen Sie bitte nicht erst, welche Antwort „den besten Eindruck“ machen könnte, sondern antworten Sie so, wie es für Sie persönlich zutrifft. Machen Sie bitte hinter jede Frage nur ein Kreuz in das Kästchen mit der für Sie am besten zutreffenden Antwort.

Streichen Sie versehentliche Antworten deutlich durch und kreuzen Sie danach das richtige Kästchen an.

Bitte beantworten Sie jede Frage!

Wie sehr litten Sie in den letzten 7 Tagen unter... ?

	überhaupt nicht	ein wenig	ziemlich	stark	sehr stark
1. Kopfschmerzen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Nervosität oder innerem Zittern	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. immer wieder auftauchenden, unangenehmen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	Gedanken, Worten oder Ideen, die Ihnen nicht mehr aus dem Kopf gehen					
4.	Ohnmachts- oder Schwindelgefühle	0	0	0	0	0
5.	Verminderung Ihres Interesses oder Ihrer Freude an Sexualität	0	0	0	0	0
6.	allzu kritischer Einstellung gegenüber anderen	0	0	0	0	0
7.	der Idee, dass irgend jemand Macht über Ihre Gedanken hat	0	0	0	0	0
8.	dem Gefühl, dass andere an den meisten Ihrer Schwierigkeiten Schuld sind	0	0	0	0	0
9.	Gedächtnisschwierigkeiten	0	0	0	0	0
10.	Beunruhigung wegen Achtlosigkeit oder Nachlässigkeit	0	0	0	0	0
11.	dem Gefühl, leicht reizbar und verärgert zu sein	0	0	0	0	0
12.	Herz- und Brustschmerzen	0	0	0	0	0
13.	Furcht auf offenen Plätzen oder auf der Straße	0	0	0	0	0
14.	Energielosigkeit und Verlangsamung in der Bewegung oder im Denken	0	0	0	0	0
15.	Gedanken, sich das Leben zu nehmen	0	0	0	0	0
16.	Hören von Stimmen, die sonst keiner hört	0	0	0	0	0
17.	Zittern	0	0	0	0	0
18.	dem Gefühl, dass man den meisten Menschen nicht trauen kann	0	0	0	0	0
19.	schlechtem Appetit	0	0	0	0	0
20.	Neigung zum Weinen	0	0	0	0	0

Wie sehr litten Sie in den letzten 7 Tagen unter... ?

		überhaupt nicht	ein wenig	ziemlich	stark	sehr stark
21.	Schüchternheit und Unbeholfenheit im Umgang mit dem anderen Geschlecht	0	0	0	0	0
22.	der Befürchtung, erappt oder erwischt zu werden	0	0	0	0	0
23.	plötzlichem Erschrecken ohne Grund	0	0	0	0	0
24.	Gefühlsausbrüchen, gegenüber denen Sie machtlos waren	0	0	0	0	0
25.	Befürchtungen, wenn Sie alleine aus dem Haus gehen	0	0	0	0	0
26.	Selbstvorwürfen über bestimmte Dinge	0	0	0	0	0
27.	Kreuzschmerzen	0	0	0	0	0
28.	dem Gefühl, dass es Ihnen schwerfällt, etwas anzufangen	0	0	0	0	0
29.	Einsamkeitsgefühlen	0	0	0	0	0
30.	Schwermut	0	0	0	0	0

31.	dem Gefühl, sich zu viele Sorgen machen zu müssen	0	0	0	0	0
32.	dem Gefühl, sich für nichts zu interessieren	0	0	0	0	0
33.	Furchtsamkeit	0	0	0	0	0
34.	Verletzlichkeit in Gefühlsdingen	0	0	0	0	0
35.	der Idee, dass andere Leute von Ihren geheimsten Gedanken wissen	0	0	0	0	0
36.	dem Gefühl, dass andere Sie nicht verstehen oder teilnahmslos sind	0	0	0	0	0
37.	dem Gefühl, dass die Leute unfreundlich sind oder Sie nicht leiden können	0	0	0	0	0
38.	der Notwendigkeit, alles sehr langsam zu tun, um sicher zu sein, dass alles richtig ist	0	0	0	0	0
39.	Herzklopfen und Herzjagen	0	0	0	0	0
40.	Übelkeit oder Magenverstimmung	0	0	0	0	0
41.	Minderwertigkeitsgefühlen gegenüber anderen	0	0	0	0	0
42.	Muskelschmerzen (Muskelkater, Gliederreißen)	0	0	0	0	0
43.	dem Gefühl, dass Sie andere beobachten oder über Sie reden	0	0	0	0	0
44.	Einschlafschwierigkeiten	0	0	0	0	0
45.	dem Zwang, immer und immer wieder nachzukontrollieren, was Sie tun	0	0	0	0	0
46.	Schwierigkeiten, sich zu entscheiden	0	0	0	0	0

Wie sehr litten Sie in den letzten 7 Tagen unter...?

		überhaupt nicht	ein wenig	ziemlich	stark	sehr stark
47.	Furcht vor Fahrten in Bus, Straßenbahn, U-Bahn oder Zug	0	0	0	0	0
48.	Schwierigkeiten beim Atmen	0	0	0	0	0
49.	Hitzewallungen oder Kälteschauern	0	0	0	0	0
50.	der Notwendigkeit, bestimmte Dinge, Orte oder Tätigkeiten zu meiden, weil Sie durch diese erschreckt werden	0	0	0	0	0
51.	Leere im Kopf	0	0	0	0	0
52.	Taubheit oder Kribbeln in einzelnen Körperteilen	0	0	0	0	0
53.	dem Gefühl, einen Klumpen (Kloß) im Hals zu haben	0	0	0	0	0
54.	einem Gefühl der Hoffnungslosigkeit angesichts der Zukunft	0	0	0	0	0
55.	Konzentrationsschwierigkeiten	0	0	0	0	0
56.	Schwächegefühl in einzelnen Körperteilen	0	0	0	0	0

57.	dem Gefühl, aufgeregt oder angespannt zu sein	0	0	0	0	0
58.	Schweregefühl in Armen oder Beinen	0	0	0	0	0
59.	Gedanken an den Tod oder ans Sterben	0	0	0	0	0
60.	dem Drang, sich zu überessen	0	0	0	0	0
61.	einem unbehaglichen Gefühl, wenn Leute Sie beobachten oder über Sie reden	0	0	0	0	0
62.	dem Auftauchen von Gedanken, die nicht Ihre eigenen sind	0	0	0	0	0
63.	dem Drang, jemanden zu schlagen, zu verletzen oder ihm Schmerz zuzufügen	0	0	0	0	0
64.	frühem Erwachen am Morgen	0	0	0	0	0
65.	zwanghafter Wiederholung derselben Tätigkeit wie Berühren, Zählen oder Waschen	0	0	0	0	0
66.	unruhigem oder gestörtem Schlaf	0	0	0	0	0
67.	dem Drang, Dinge zu zerbrechen oder zu zerschmettern	0	0	0	0	0
68.	Ideen oder Anschauungen, die andere nicht mit Ihnen teilen	0	0	0	0	0
69.	starker Befangenheit im Umgang mit anderen	0	0	0	0	0
70.	Abneigung gegen Menschenmengen, z. B. beim Einkaufen oder im Kino	0	0	0	0	0
71.	einem Gefühl, dass alles sehr anstrengend ist	0	0	0	0	0

Wie sehr litten Sie in den letzten 7 Tagen unter...?

		überhaupt nicht	ein wenig	ziemlich	stark	sehr stark
72.	Schreck- oder Panikanfällen	0	0	0	0	0
73.	Unbehagen beim Essen oder Trinken in der Öffentlichkeit	0	0	0	0	0
74.	der Neigung, immer wieder in Erörterungen oder Auseinandersetzungen zu geraten	0	0	0	0	0
75.	Nervosität, wenn Sie alleine gelassen werden	0	0	0	0	0
67.	mangelnder Anerkennung Ihrer Leistungen durch andere	0	0	0	0	0
68.	Einsamkeitsgefühlen, selbst wenn Sie in Gesellschaft sind	0	0	0	0	0
69.	so starker Ruhelosigkeit, dass Sie nicht stillsitzen können	0	0	0	0	0
70.	dem Gefühl, wertlos zu sein	0	0	0	0	0
71.	dem Gefühl, dass Ihnen etwas Schlimmes passieren wird	0	0	0	0	0
72.	dem Bedürfnis, laut zu schreien oder mit	0	0	0	0	0

	Gegenständen zu werfen					
73.	der Furcht, in der Öffentlichkeit in Ohnmacht zu fallen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
74.	dem Gefühl, dass andere Leute Sie ausnutzen, wenn Sie es zulassen würden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
75.	sexuelle Vorstellungen, die ziemlich unangenehm für Sie sind	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
76.	dem Gedanken, dass Sie für Ihre Sünden bestraft werden sollten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
77.	schreckenerregende Gedanken und Vorstellungen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
78.	dem Gedanken, dass etwas ernstlich mit Ihrem Körper nicht in Ordnung ist	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
79.	dem Eindruck, sich einer anderen Person nicht so richtig nahe fühlen zu können	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
80.	Schuldgefühlen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
81.	dem Gedanken, dass irgend etwas mit Ihrem Verstand nicht in Ordnung ist	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
82.	dem Drang, Dinge zu zerbrechen oder zu zerschmettern	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
83.	Ideen oder Anschauungen, die andere nicht mit Ihnen teilen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Wie sehr litten Sie in den letzten 7 Tagen unter...?

		überhaupt nicht	ein wenig	ziemlich	stark	sehr stark
84.	starker Befangenheit im Umgang mit anderen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
85.	Abneigung gegen Menschenmengen, z. B. beim Einkaufen oder im Kino	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
86.	einem Gefühl, dass alles sehr anstrengend ist	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
87.	Schreck- oder Panikanfällen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
88.	Unbehagen beim Essen oder Trinken in der Öffentlichkeit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
89.	der Neigung, immer wieder in Erörterungen oder Auseinandersetzungen zu geraten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
90.	Nervosität, wenn Sie alleine gelassen werden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

7.4.12.4 TICS-K (MZP I und VI)

Auf dieser Seite finden Sie einige Fragen, die Sie danach beurteilen sollen, wie häufig Sie darin angesprochene Erfahrung gemacht bzw. Situation erlebt haben. Ihre Aufgabe ist es, anzugeben, ob Sie die darin angesprochenen Erfahrungen bzw. Situationen **nie**, **selten**, **manchmal**, **häufig** oder **sehr häufig** gemacht bzw. erlebt haben. Denken Sie bei der Beantwortung bitte an die, vom heutigen Tag aus gesehen, **vergangenen drei Monate** und versuchen Sie sich daran zu erinnern, wie oft Sie in diesem Zeitraum die jeweilige Erfahrung gemacht haben.

Bitte beantworten Sie **alle** Fragen der Reihe nach, ohne eine auszulassen, indem Sie eine der Zahlen von 0 bis 4 durchkreuzen. Einige Aussagen klingen ähnlich oder haben einen ähnlichen Sinn. Bitte beantworten Sie sie trotzdem. Es kommt bei der Beantwortung nicht auf Schnelligkeit an; nehmen Sie sich Zeit, über die Beantwortung nachzudenken.

Erfahrung		In den letzten drei Monaten wie oft erlebt?				
		nie	selten	manch- mal	häufig	sehr häufig
01	Befürchtung, dass etwas Unangenehmes passiert	①	①	②	③	④
02	Ich bemühe mich vergeblich, mit guten Leistungen Anerkennung zu erhalten	①	①	②	③	④
03	Zeiten, in denen ich viele Verpflichtungen zu erfüllen habe	①	①	②	③	④
04	Zeiten, in denen ich sorgenvolle Gedanken nicht unterdrücken kann	①	①	②	③	④
05	Obwohl ich mein Bestes gebe, wird meine Arbeit nicht gewürdigt	①	①	②	③	④
06	Erfahrung, dass alles zu viel ist, was ich zu tun habe	①	①	②	③	④
07	Zeiten in denen ich mir viele Sorgen mache und nicht damit aufhören kann	①	①	②	③	④
08	Zeiten, in denen ich nicht die Leistung bringe, die von mir erwartet wird	①	①	②	③	④
09	Zeiten, in denen mir die Verantwortung für andere zur Last wird	①	①	②	③	④
10	Zeiten, in denen mir die Arbeit über den Kopf wächst	①	①	②	③	④
11	Befürchtung, meine Aufgaben nicht erfüllen zu können	①	①	②	③	④
12	Zeiten, in denen mir die Sorgen über den Kopf wachsen	①	①	②	③	④

Herzlichen Dank, dass Sie die Fragebögen vollständig ausgefüllt haben!

7.4.12.5 SOMS-2 (MZP VI)

Anleitung: Im folgenden finden Sie eine Liste von körperlichen Beschwerden.

Bitte geben Sie an, ob und wie sehr Sie im Laufe der vergangenen 2 Jahre unter diesen Beschwerden über kürzere oder längere Zeit gelitten haben oder immer noch leiden.

Geben Sie nur solche Beschwerden an, für die von Ärzten keine genauen Ursachen gefunden wurden und die Ihr Wohlbefinden stark beeinträchtigt haben.

Ich habe die Anleitung gelesen: ☐ Ja ☐ Nein

Ich habe in den **vergangenen 2 Jahren** unter folgenden Beschwerden gelitten:

- | | | | |
|-----|---|-----------------------------|-------------------------------|
| 1. | Kopf- oder Gesichtsschmerzen | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 2. | Schmerzen im Bauch oder in der Magengegend | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 3. | Rückenschmerzen | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 4. | Gelenkschmerzen | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 5. | Schmerzen in den Armen oder Beinen | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 6. | Brustschmerzen | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 7. | Schmerzen im Enddarm | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 8. | Schmerzen beim Geschlechtsverkehr | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 9. | Schmerzen beim Wasserlassen | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 10. | Übelkeit | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 11. | Völlegefühl (sich aufgebläht fühlen) | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 12. | Druckgefühl, Kribbeln oder Unruhe im Bauch | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 13. | Erbrechen (außerhalb einer Schwangerschaft) | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 14. | Vermehrtes Aufstoßen (in der Speiseröhre) | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 15. | „Luftschlucken“, Schluckauf oder Brennen
im Brust- oder Magenbereich | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 16. | Unverträglichkeit von verschiedenen Speisen | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 17. | Appetitverlust | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 18. | Schlechter Geschmack im Mund oder stark
belegte Zunge | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 19. | Mundtrockenheit | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 20. | Häufiger Durchfall | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 21. | Flüssigkeitsaustritt aus dem Darm | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 22. | Häufiges Wasserlassen | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 23. | Häufiger Stuhldrang | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 24. | Herzrasen oder Herzstolpern | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 25. | Druckgefühl in der Herzgegend | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 26. | Schweißausbrüche (heiß oder kalt) | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |

- | | | | |
|-----|---------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| 27. | Hitzewallungen oder Erröten | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 28. | Atemnot (außer bei Anstrengung) | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |

Ich habe in den **vergangenen 2 Jahren** unter folgenden Beschwerden gelitten:

- | | | | |
|-----|---|-----------------------------|-------------------------------|
| 29. | Übermäßig schnelles Ein- und Ausatmen | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 30. | außergewöhnliche Müdigkeit bei leichter Anstrengung | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 31. | Flecken oder Farbänderungen der Haut | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 32. | Sexuelle Gleichgültigkeit | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 33. | Unangenehme Empfindungen im oder am Genitalbereich | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 34. | Koordinations- oder Gleichgewichtsstörungen | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 35. | Lähmung oder Muskelschwäche | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 36. | Schwierigkeiten beim Schluckauf oder Kloßgefühl | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 37. | Flüsterstimme oder Stimmverlust | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 38. | Sinnestäuschungen | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 39. | Verlust von Berührungs- oder Schmerzempfindungen | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 40. | Unangenehme Kribbelempfindungen | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 41. | Sehen von Doppelbildern | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 42. | Blindheit | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 43. | Verlust des Hörvermögens | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 44. | Krampfanfälle | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 45. | Gedächtnisverlust | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 46. | Bewusstlosigkeit | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |

Für Frauen:

- | | | | |
|-----|--|-----------------------------|-------------------------------|
| 47. | Schmerzhafte Regelblutungen | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 48. | Unregelmäßige Regelblutungen | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 49. | Übermäßige Regelblutungen | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 50. | Erbrechen während der gesamten Schwangerschaft | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| 51. | Ungewöhnlicher oder verstärkter Ausfluss aus der Scheide | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |

Für Männer:

- | | | | |
|-----|---|-----------------------------|-------------------------------|
| 52. | Impotenz oder Störungen des Samenergusses | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
|-----|---|-----------------------------|-------------------------------|

Die folgenden Fragen beziehen sich auf die von Ihnen oben genannten Beschwerden. Falls Sie keine Beschwerden hatten, können Sie die folgenden Fragen auslassen und mit Frage 64 weitermachen.

- | | | | | | | |
|-----|---------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| 53. | Wie oft waren Sie wegen der genannten | <input type="checkbox"/> kein- | <input type="checkbox"/> 1 bis | <input type="checkbox"/> 3 bis | <input type="checkbox"/> 6 bis | <input type="checkbox"/> mehr als |
|-----|---------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|

Beschwerden beim Arzt?		2x	6x	12x	12x
		mal			
54.	Konnte der Arzt für die genannten Beschwerden eine genaue Ursache feststellen?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein		
55.	Wenn der Arzt Ihnen sagte, dass für Ihre Beschwerden keine Ursachen zu finden seien, konnten Sie dies akzeptieren?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein		
56.	Haben die genannten Beschwerden Ihr Wohlbefinden sehr stark beeinträchtigt?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein		
57.	Haben die genannten Beschwerden Ihr Alltagsleben (z.B. Familie, Arbeit, Freizeitaktivitäten) stark beeinträchtigt?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein		
58.	Nehmen Sie wegen der genannten Beschwerden Medikamente ein?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein		
59.	Hatten Sie jemals Panikattacken, bei denen Sie furchtbare Angst bekamen und zahlreiche körperliche Beschwerden empfanden, und die nach einigen Minuten oder Stunden wieder abklangen?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein		
60.	Traten die genannten Beschwerden <u>ausschließlich</u> während solcher Panikattacken (Angstanfällen) auf?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein		
61.	Begannen die ersten der genannten Beschwerden bereits vor dem 30. Lebensjahr?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein		
62.	Wie lange halten diese Beschwerden nun schon an?	<input type="checkbox"/> unter 6 Monate	<input type="checkbox"/> 6 Monate bis 1 Jahr	<input type="checkbox"/> 1-2 Jahre	<input type="checkbox"/> über 2 Jahre
63.	Haben Sie Angst oder sind Sie fest überzeugt, eine schwere Krankheit zu haben, ohne dass bisher von Ärzten eine ausreichende Erklärung gefunden wurde?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein		
64.	Wenn ja, haben Sie diese Angst bzw. Überzeugung bereits seit mindestens 6 Monaten?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein		
65.	Haben Sie Schmerzen, die Sie stark beschäftigen?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein		
66.	Wenn ja, besteht dieses Problem seit mindestens seit einem halben Jahr?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein		
67.	Halten Sie bestimmte Körperteile von sich für missgestaltet, obwohl andere Personen diese Meinung nicht teilen?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein		

Herzlichen Dank, dass Sie die Fragebögen vollständig ausgefüllt haben!

7.4.13 Schmerzschwellen-Dokumentationsbogen (MZP I – VI)

Datum: _____

Code: _____

	links	rechts
oberhalb Deltamuskel 1		
2		
3		
Daumen 1		

2		
3		
Fibulaköpfchen 1		
2		
3		
Trapezius 1		
2		
3		

7.4.14 Intervention Sport / Schonung

7.4.14.1 Poster Rückentraining



Rückentraining

Dehn- und Kräftigungsprogramm
für einen gesunden Rücken

TK
Techniker Krankenkasse
Gesund in die Zukunft.

Zehn wichtige Hinweise

Die meisten Rückenprobleme entstehen durch Bewegungsmangel. Die Muskulatur wird nicht genügend beansprucht. Sie verliert an Kraft, neigt zu Verspannungen und Verkrampfungen. Das „Zaubermittel“ für einen gesunden Rücken heißt: Bewegung hält den Rücken fit. Deshalb zeigt das Poster sowohl kräftigende als

auch dehnende Übungen. Zu einem Training der Rückenmuskulatur gehört auch immer die Bauchmuskulatur.

Damit Ihr Training den gewünschten Effekt hat, beachten Sie bitte folgende Hinweise:

1. Starten Sie Ihr Training mit leichten Aktivierungsübungen, zum Beispiel locker auf einer Stelle gehen, dabei Arme und Beine auslockern, tief durchatmen und sich innerlich auf das kommende Programm einstellen.
2. Üben Sie regelmäßig zwei- bis dreimal pro Woche etwa eine halbe Stunde und planen Sie die Zeit in Ihren Tagesablauf ein. Ansonsten ist die Versuchung zu groß, täglich eine Ausrede zu finden. Nur bei regelmäßigem Üben stellt sich bald der gewünschte Erfolg ein.
3. Achten Sie auf die genaue Ausführung. Oft sind es Kleinigkeiten, die über den Erfolg entscheiden. Verwenden Sie für die Bodenübungen eine weiche Unterlage.
4. Führen Sie alle Übungen ruhig und gleichmäßig aus. Rückartige Bewegungen belasten nur unnötig Ihre Wirbelsäule und Ihre Gelenke.
5. Atmen Sie gleichmäßig. Atmen Sie bei Anspannungsphasen aus und bei Entspannungsphasen ein. Atmen Sie bei statischen Übungen (Daueranspannung) gleichmäßig weiter.
6. Suchen Sie sich aus dem Poster aus jedem Bereich zwei Übungen heraus. Führen Sie nach Möglichkeit von jeder Übung drei Durchgänge mit 8 – 15 Wiederholungen aus. Legen Sie nach jedem Durchgang 30 Sekunden Pause ein. Die Anzahl der Wiederholungen richtet sich nach Ihrer Leistungsfähigkeit. Steigern Sie sich langsam auf 15 Wiederholungen pro Durchgang.
7. Denken Sie daran: Sie müssen nicht völlig erschöpft sein, damit das Programm einen Effekt hat. Ein wenig Anstrengung gehört zwar dazu, aber das Ausmaß der Erschöpfung hat nichts damit zu tun, wie gut Ihr Training war.
8. Schließen Sie Ihr Gymnastikprogramm immer mit einer Entspannungsübung ab.
9. Viele Tipps für einen gesunden Rücken enthält auch die Broschüre „Der Rücken“.
10. Dies ist ein Programm für Gesunde. Fragen Sie im Zweifel zunächst Ihren Arzt, bevor Sie mit dem Training beginnen.

Wir sind gern für Sie da.

Haben Sie Fragen zu Ihrer Krankenversicherung bei der TK?



Internet

Auf unserer Homepage bieten wir Ihnen ausführliche Informationen sowie exklusive Services rund um Krankenversicherung, Gesundheit und Fitness:

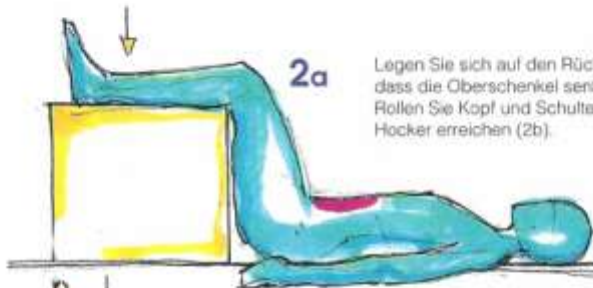
www.tk-online.de

Rückentraining. Bewegungsfeldposter zur gesundheitsbewussten Lebensführung. Herausgeber: Techniker Krankenkasse, Bramfelder Straße 140, 22305 Hamburg, www.tk-online.de. Druck: Industrie und Werbedruck, Herford.
© Techniker Krankenkasse. Alle Rechte vorbehalten. Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit vorheriger schriftlicher Einwilligung der TK.

Bauch/Rumpf

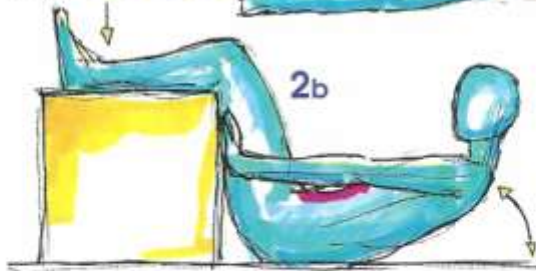


Legen Sie sich auf den Rücken, Beine angewinkelt. Drücken Sie die Lendenwirbelsäule fest an den Boden und atmen Sie ruhig und gleichmäßig weiter.



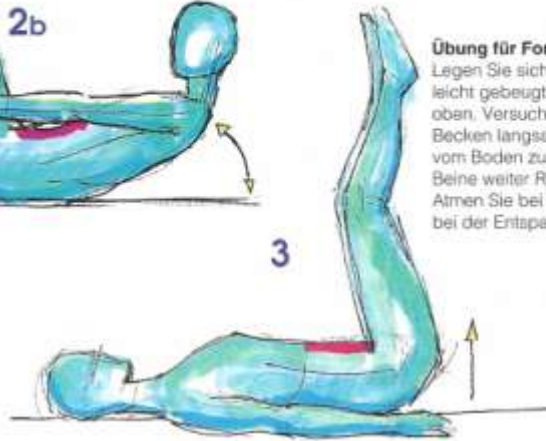
2a

Legen Sie sich auf den Rücken; die Beine liegen so auf einem Hocker, dass die Oberschenkel senkrecht, die Unterschenkel waagrecht sind (2a). Rollen Sie Kopf und Schulter langsam vom Boden ab, bis die Hände den Hocker erreichen (2b).



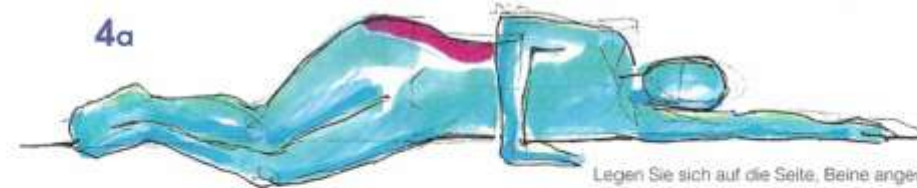
2b

3



Übung für Fortgeschrittene

Legen Sie sich auf den Rücken, die leicht gebeugten Beine zeigen nach oben. Versuchen Sie dann, das Becken langsam ein kleines Stück vom Boden zu heben, ohne dass die Beine weiter Richtung Kopf wandern. Atmen Sie bei der Anspannung aus; bei der Entspannung wieder ein.



4a

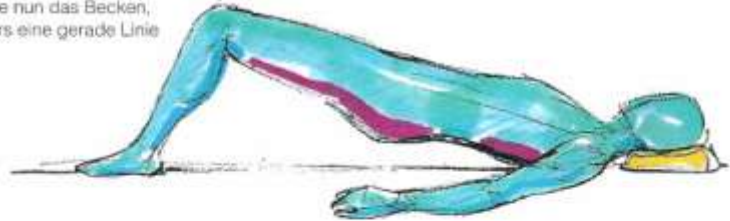
Legen Sie sich auf die Seite, Beine angewinkelt, der Kopf liegt auf dem gestreckten unteren Arm (4a). Der andere Arm stützt seitlich ab. Heben Sie beide Beine gleichzeitig circa 20 Zentimeter vom Boden ab (4b), der Oberkörper bleibt ruhig liegen. Atmen Sie bei der Anspannung aus; bei der Entspannung wieder ein.



4b

Unterer Rücken/Po

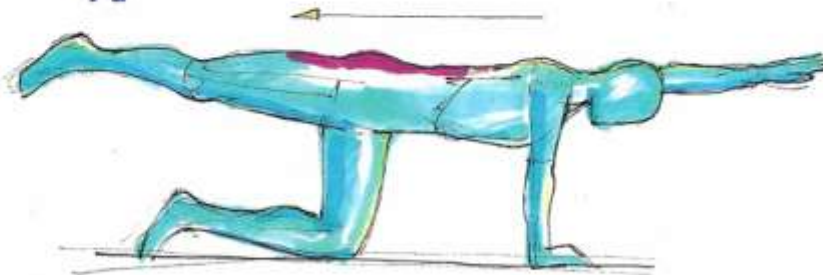
- 5** Legen Sie sich auf den Rücken, die Beine angewinkelt aufgesetzt. Heben Sie nun das Becken, bis die Oberseite des Körpers eine gerade Linie bildet. 10 Sekunden halten.



- 6** Stellen Sie in Rückenlage die angewinkelten Beine ab. Heben Sie das Becken so weit an, dass Knie-Bauch-Schultern eine gerade Linie bilden. Strecken Sie dann wechselseitig ein Bein bis in Verlängerung des Rumpfes. Atmen Sie ruhig und gleichmäßig weiter.



7a



Knien Sie sich hin und stützen Sie sich vorne mit etwas gebeugten Armen ab. Strecken Sie das rechte Bein und den linken Arm langsam bis in die Waagerechte, aber bitte nicht höher (7a). Führen Sie dann Stirn und Knie zusammen, so dass Sie ganz eingerollt sind (7b). Führen Sie die Übung auch mit dem anderen Bein und Arm durch.

7b

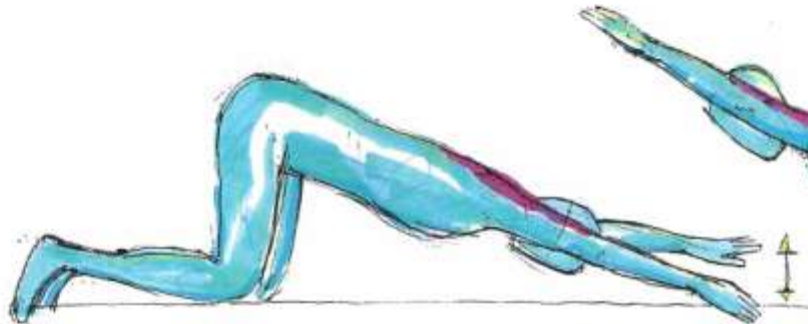


Oberer Rücken



- 8** Legen Sie sich auf den Bauch, die angewinkelten Arme zur Seite. Heben Sie Arme und Kopf leicht vom Boden. Der Kopf bleibt in Verlängerung zur Wirbelsäule, der Blick zeigt zum Boden. Zehn Sekunden halten und dabei ruhig und gleichmäßig weiteratmen.

- 9** Legen Sie sich auf den Bauch, Arme und Beine gestreckt. Paddeln Sie dann mit Armen und Beinen wechselseitig auf und ab, ohne dabei den Boden zu berühren. Der Kopf bleibt in Verlängerung zur Wirbelsäule, der Blick zeigt zum Boden. Die Spannung jeweils zehn Sekunden halten – dabei ruhig und gleichmäßig weiteratmen.



10

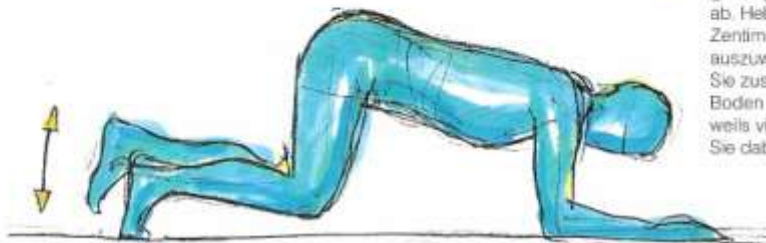
Knien Sie sich auf den Boden und stützen Sie sich mit lang ausgestreckten Armen vor dem Kopf ab. Der Rücken ist gerade, die Stirn ca. 15 Zentimeter angehoben. Heben Sie dann im Wechsel für drei Sekunden eine Hand vom Boden. Der Blick bleibt zum Boden gerichtet. Atmen Sie dabei ruhig und gleichmäßig.

11

Stellen Sie sich mit leicht gebeugten Beinen hin, beugen Sie den Oberkörper leicht nach vorne (Rücken gerade) und strecken Sie die Arme in Verlängerung des Rückens.



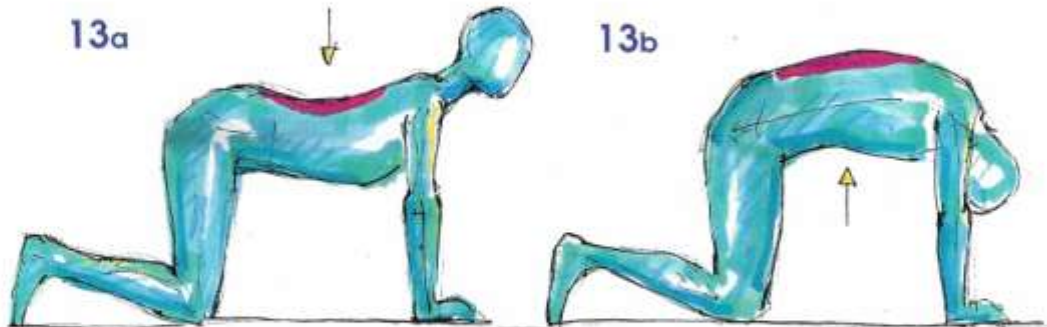
Stabilisation/Ganzkörperübung



- 12** Stützen Sie sich auf den Unterarmen, den gebeugten Knien und den Fußspitzen ab. Heben Sie dann die Knie etwa zehn Zentimeter vom Boden, ohne ins Hohlkreuz auszuweichen. Gelingt Ihnen dies, so können Sie zusätzlich einen Fuß fünf Zentimeter vom Boden abheben. Zehn Sekunden halten, jeweils vier Wiederholungen pro Seite. Atmen Sie dabei ruhig und gleichmäßig.

Mobilisation

Knieen Sie sich hin und stützen Sie sich vorne mit etwas gebeugten Armen ab. Knie und Füße sind maximal hüftbreit, Arme schulterbreit geöffnet. Wechseln Sie dann langsam zwischen „Pferderücken“ (leichtes Hohlkreuz – 13a) und „Katzenbuckel“ (Rundrücken – 13b) ab. Bewegen Sie den Kopf mit, ohne ihn zu stark in den Nacken zu nehmen. 10 – 15 Wiederholungen.



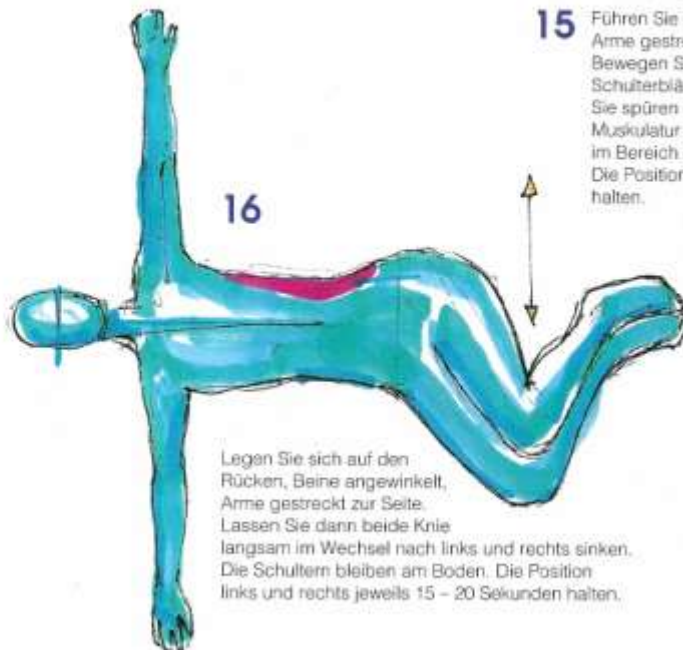
14

Legen Sie sich auf den Rücken. Heben Sie Kopf und Beine und ziehen Sie die Knie vorsichtig in Richtung Stirn. Position 15 – 20 Sekunden halten, etwa drei Wiederholungen.



15

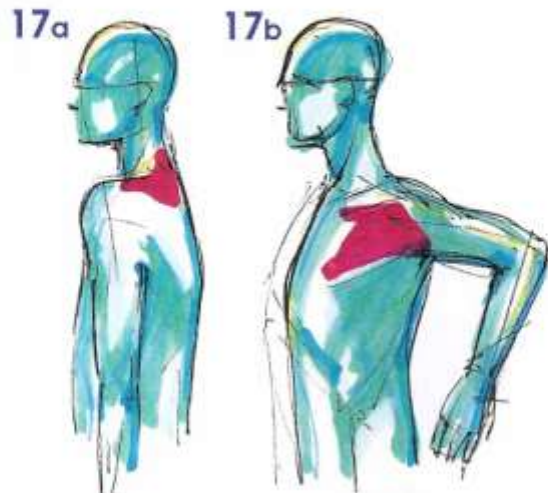
Führen Sie im Stehen beide Arme gestreckt nach vorne. Bewegen Sie dabei auch die Schulterblätter nach vorne. Sie spüren die Dehnung der Muskulatur auf dem Rücken im Bereich der Schulterblätter. Die Position 15 – 20 Sekunden halten.



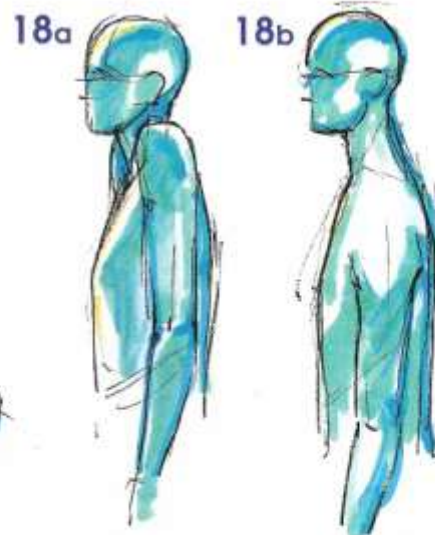
16

Legen Sie sich auf den Rücken, Beine angewinkelt, Arme gestreckt zur Seite. Lassen Sie dann beide Knie langsam im Wechsel nach links und rechts sinken. Die Schultern bleiben am Boden. Die Position links und rechts jeweils 15 – 20 Sekunden halten.

Mobilisation Schultern/Nacken



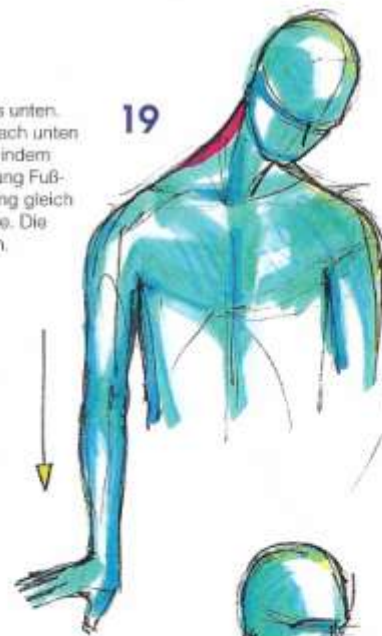
Kreisen Sie mit den Schultern rückwärts. Ziehen Sie beide Schulterblätter gleichzeitig nach vorne (Abb. 17a). Beim Zurückführen wird die Bewegung durch die Ellbogen unterstützt, die weit nach hinten geführt werden (Abb. 17b). Dabei kann ein leichter Zugschmerz vorne in der Schulter- oder Brustmuskulatur entstehen. Kreisen Sie die Schultern auch vorwärts.



Heben Sie die Schultern in Richtung Ohren und senken sie langsam wieder ab. Sie können diese Übung variieren, indem Sie erst die eine, dann die andere Schulter heben und sie in dieser Reihenfolge auch wieder absenken.

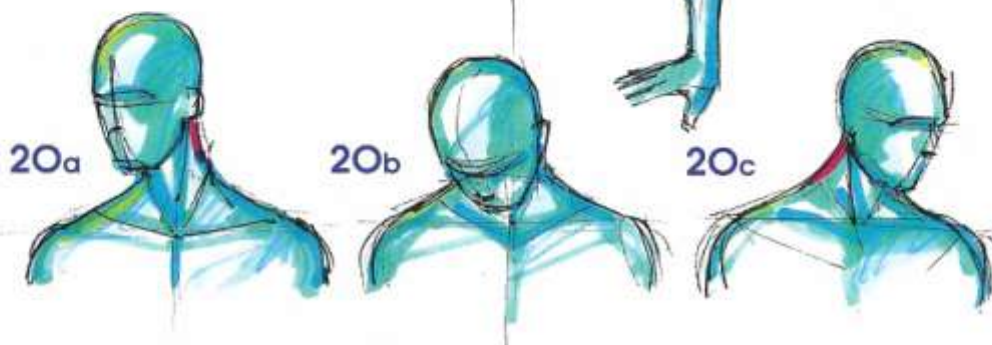
Bewegen Sie den Kopf nach schräg links unten. Gleichzeitig die rechte Schulter etwas nach unten ziehen. Der Zug kann verstärkt werden, indem Sie die rechte Handfläche leicht in Richtung Fußboden strecken. Machen Sie diese Übung gleich anschließend auch auf der anderen Seite. Die Position jeweils 15 – 20 Sekunden halten.

19



20

Beschreiben Sie mit Ihrem Kopf einen Halbkreis. Neigen Sie ihn nach rechts und führen ihn langsam mit dem Kinn über die Brust nach links. Wiederholen Sie diese Bewegung auf die andere Seite zurück, so dass ein leichtes (Halb-) Kreisen des Kopfes erfolgt. Achten Sie darauf, den Kopf auf keinen Fall nach hinten in den Nacken zu neigen, denn dadurch würden die Bewegungssegmente der Halswirbelsäule zu stark belastet. Führen Sie die Übung langsam und ohne Schwung aus, um Beschwerden zu meiden.



Ausklang



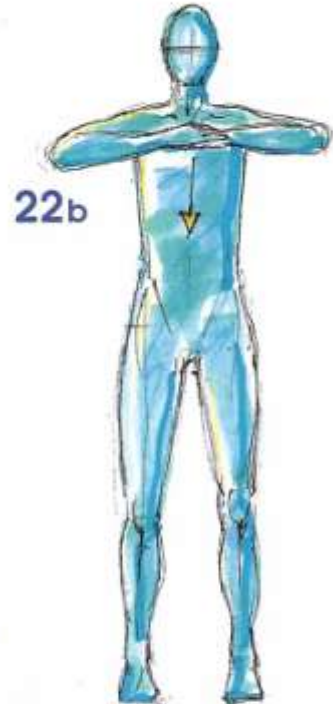
21a



21b



22a

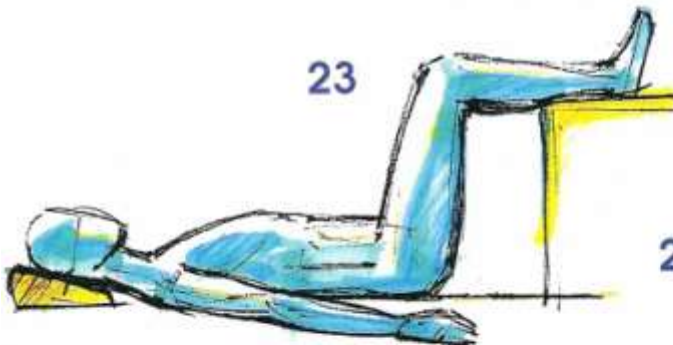


22b

Strecken Sie sich so weit es geht (21a). Atmen Sie dabei ein. Halten Sie einige Sekunden diese Position, bevor Sie die Spannung lösen (21b), dabei ausatmen. Führen Sie die Übung je nach Bedarf drei bis vier Mal durch.

Verschränken Sie die Hände vor dem Körper. Unterstützen Sie eine bewusst tiefe Atmung mit den Händen. Aufwärts zeigen die Handflächen nach oben (22a, einatmen), abwärts nach unten (22b, ausatmen). Führen Sie die Übung je nach Bedarf drei bis vier Mal durch.

Beenden Sie Ihr Programm, indem Sie sich noch einige Minuten entspannt hinlegen (23) oder setzen (24) und ruhig durchatmen.



23




24

Versuchen Sie, sich Ihr Rückenprogramm jedes Mal individuell zusammenzustellen. So wird das Trainieren nicht langweilig. Einzige Bedingung: Von jeder Seite sollte eine Übung dabei sein.

Viel Spaß beim Trainieren!


Techniker Krankenkasse
Gesund in die Zukunft.





Fitness

Ausdauer- und Kräftigungs-
Programm, richtig angewandt



Techniker Krankenkasse
Gesund in die Zukunft.

Zehn wichtige Hinweise

Trainingswissenschaft, Sportmedizin und Krankengymnastik haben sich in den letzten Jahren intensiv mit gymnastischen Übungen beschäftigt. Viele der seit langem bekannten Übungen (z. B. Klappmesser, Holzhackerübung, Rumpfheugen, Hüftkreisen usw.) sind dieser Überprüfung zum Opfer gefallen, weil die Schädigungsmöglichkeiten durch diese Übungen größer waren als der Übungseffekt. Statt dessen sind neue Übungen entstanden, die wir Ihnen hier vorstellen. Damit Ihr Training den gewünschten Effekt hat, beachten Sie bitte folgende Hinweise:

1. Bitte wärmen Sie sich vor jedem Training auf.
2. Üben Sie regelmäßig drei- bis viermal pro Woche circa eine halbe Stunde, und planen Sie die Zeit in Ihren Tagesablauf ein. Ansonsten ist die Versuchung zu groß, täglich eine Ausrede zu finden. Nur bei regelmäßigem Üben stellt sich bald der gewünschte Erfolg ein.
3. Achten Sie auf eine genaue Ausführung. Oft sind es Kleinigkeiten, die über den Erfolg einer Übung entscheiden. Verwenden Sie für die Bodenübungen eine weiche Unterlage.
4. Führen Sie alle Kräftigungsübungen ruhig und gleichmäßig aus. Ruckartige Bewegungen belasten nur unnötig Ihre Wirbelsäule und Ihre Gelenke.
5. Atmen Sie gleichmäßig. Atmen Sie bei Anspannungsphasen aus und bei Entspannungsphasen ein. Atmen Sie bei statischen Übungen (Daueranspannung) gleichmäßig weiter.
6. Suchen Sie sich aus dem Poster 6 – 10 Übungen aus, davon mindestens eine von jeder Seite.
7. Führen Sie von jeder Übung 4 – 6 Durchgänge mit jeweils 8 – 12 Wiederholungen aus (bei den Aufwärmübungen 30 – 45 Sekunden). Wechseln Sie gegebenenfalls die Körperseite. Legen Sie nach jedem Durchgang 30 Sekunden Pause ein.
8. Denken Sie daran: Sie müssen nicht völlig erschöpft sein, damit das Programm einen Effekt hat. Ein wenig Anstrengung gehört zwar dazu, aber das Ausmaß der Erschöpfung hat nichts damit zu tun, wie gut Ihr Training war.
9. Weitere Informationen zum Thema Bewegung finden Sie in der gleichnamigen TK-Broschüre.
10. Dies ist ein Programm für Gesunde. Fragen Sie im Zweifel zunächst Ihren Arzt, bevor Sie mit dem Training beginnen.

Wir sind gern für Sie da

Sie haben Fragen rund um Gesundheit und Krankenversicherung?

Das TK-ServiceTeam ist 24 Stunden täglich an 365 Tagen im Jahr für Sie erreichbar.

Tel. 0800 - 285 85 85
(gebührenfrei innerhalb Deutschlands)

TK-ÄrzteZentrum

Im TK-ÄrzteZentrum sind Rund 100 Fachärzte für Ihre allgemeinen Fragen zur Gesundheit am Telefon.

Tel. 040 - 85 50 60 60 60
24 Stunden täglich an 365 Tagen im Jahr

Internet

Auf unserer Homepage bieten wir Ihnen ausführliche Informationen sowie exklusive Services rund um Krankenversicherung, Gesundheit und Fitness:

www.tk-online.de

Fitness. Bewegungsfaltposter zur gesundheitsbewussten Lebensführung. Herausgeber: Techniker Krankenkasse, Bramfelder Straße 140, 22305 Hamburg. Druck: Joh. Brendow & Sohn GmbH & Co. KG. Internet: www.tk-online.de.
© Techniker Krankenkasse. Alle Rechte vorbehalten. Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit vorheriger schriftlicher Einwilligung der TK.

Aufwärmen

1

Legen Sie sich entspannt auf den Rücken, und heben Sie beide Beine gebeugt an. Imitieren Sie nun mit den Beinen in der Luft nach oben die Radfahrbewegung, vorwärts und rückwärts. Die Arme liegen zur Unterstützung neben dem Körper, das Gesäß und der Rücken bleiben am Boden.



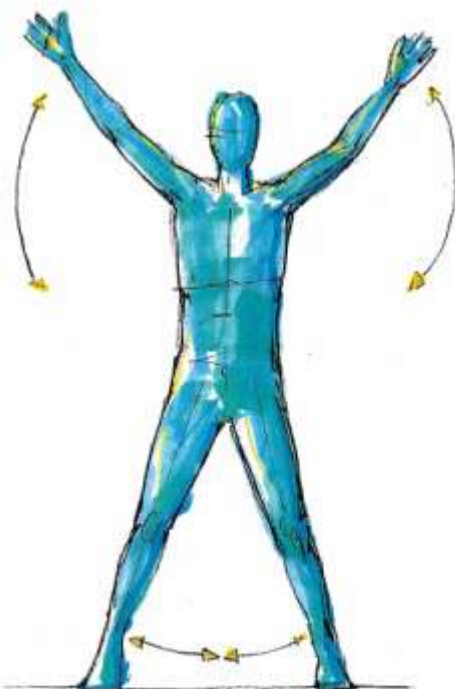
2

Stellen Sie sich mit leicht geöffneten Beinen hin. Wippen Sie in schwingvollem Wechsel von der halben Hocke bis auf die Zehenspitzen und wieder zurück. Die Knie laufen dabei genau über den Füßen, der Rücken bleibt möglichst gerade. Unterstützen Sie die Bewegung durch Auf- und Abschwingen der Arme.



3

Gehen Sie in eine Position wie ein Sprinter beim Start. Ziehen Sie wechselseitig ein Bein unter den Körper, während Sie das andere Bein strecken.



4

Schließen und öffnen Sie im rhythmischen Wechsel die Beine. Begleiten Sie den Rhythmus mit den Armen (Hampelmann).

FüÙe/Beine

Gehen Sie in langsamem Wechsel vom Fersenstand (5a) in den Zehenstand (5b) und wieder zurück. Halten Sie jede Endposition einige Sekunden.

5a

5b

6 Versuchen Sie, einen Gegenstand (zunächst Handtuch, später einen Bleistift) mit den Zehen zu greifen und kurz anzuheben.



7 Stellen Sie sich auf ein Bein, Oberkörper aufrecht, das Standbein leicht gebeugt. Schwingen Sie das freie Bein und die Arme leicht vor und zurück. Ziel ist es, das Knie möglichst ruhig zu halten. Zur Intensitätssteigerung können Sie eine weichere Unterlage wählen.

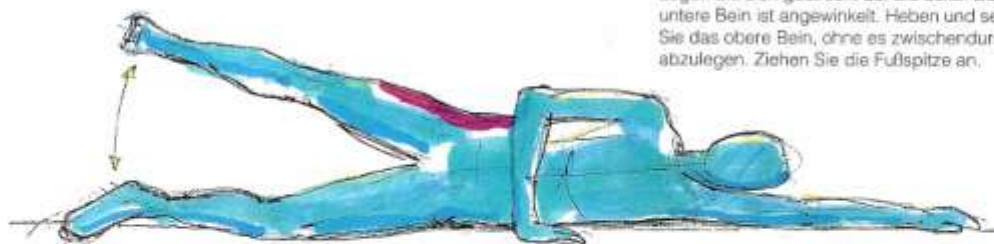


8 Stehen Sie auf einem Bein, das andere ist nach hinten gestreckt. Beugen und strecken Sie das Standbein, aber nicht tiefer als in der Abbildung.

Oberschenkel/Po

9

Legen Sie sich gestreckt auf die Seite. Das untere Bein ist angewinkelt. Heben und senken Sie das obere Bein, ohne es zwischendurch abzulegen. Ziehen Sie die Fußspitze an.



10

Legen Sie sich gestreckt auf die Seite. Stützen Sie sich mit oberem Arm und Bein seitlich ab. Heben und senken Sie das untere Bein bis maximal 20 Zentimeter über den Boden.



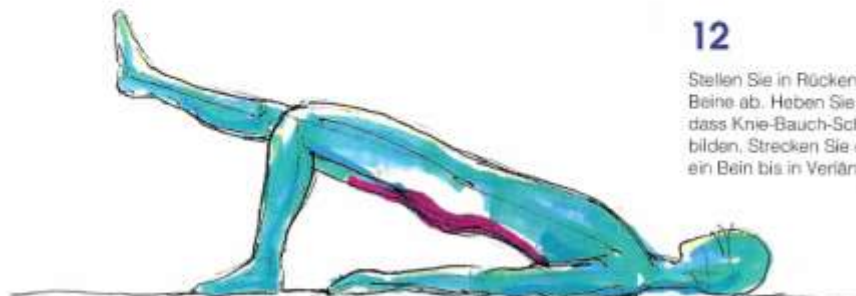
11

Legen Sie sich auf den Bauch, die Stirn ruht auf den angewinkelten Armen. Heben und senken Sie ein Bein gestreckt vom Boden, aber nicht höher als 5 Zentimeter.



12

Stellen Sie in Rückenlage die angewinkelten Beine ab. Heben Sie das Becken so weit an, dass Knie-Bauch-Schultern eine gerade Linie bilden. Strecken Sie dann wechselseitig ein Bein bis in Verlängerung des Rumpfes.



Bauchmuskulatur



13

Stellen Sie in Rückenlage die angewinkelten Beine ab. Drücken Sie die Fersen gegen den Boden. Heben Sie dann Kopf und Schulter etwas vom Boden ab. Nehmen Sie den Kopf zur Brust.



14

Überkreuzen Sie in Rückenlage die angewinkelten Beine. Nehmen Sie die Schultern vom Boden, und drücken Sie im Wechsel je fünf Sekunden lang die rechte Hand gegen das linke Knie, dann die linke Hand gegen das rechte Knie.

15

Legen Sie sich auf den Rücken, die leicht gebeugten Beine zeigen nach oben. Versuchen Sie dann, das Becken 5 Zentimeter vom Boden zu heben, ohne dass die Beine weiter in Richtung Kopf wandern.



16

Heben Sie in Rückenlage die gebeugten Beine an. Ziehen Sie im Wechsel ein Knie zur Brust, während das andere Bein bis fast zur Waagerechten gestreckt wird. Nehmen Sie zusätzlich die Schultern vom Boden und unterstützen Sie die Bewegung mit den Armen.

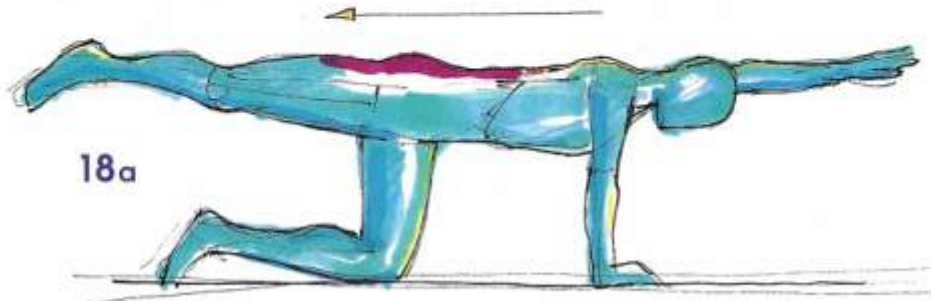


Rückenmuskulatur

- 17** Legen Sie sich auf den Bauch, Arme und Beine gestreckt. Paddeln Sie dann mit Armen und Beinen wechselseitig auf und ab. Nehmen Sie den Kopf nicht in den Nacken, sondern schauen Sie vor sich auf den Boden.

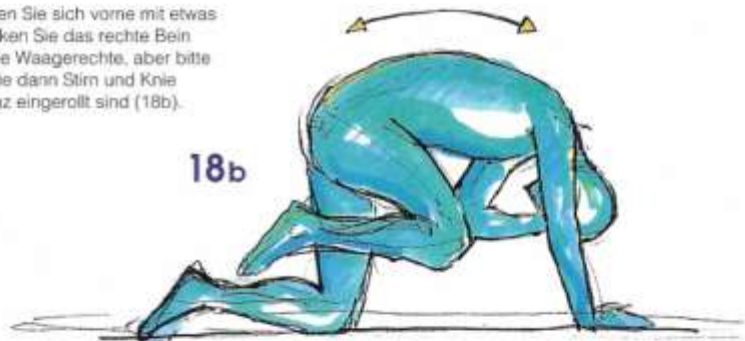


18a



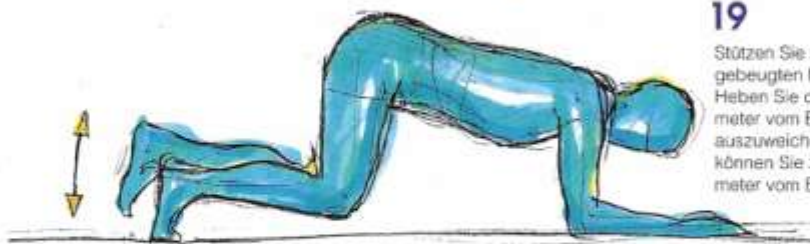
Knien Sie sich hin und stützen Sie sich vorne mit etwas gebeugten Armen ab. Strecken Sie das rechte Bein und den linken Arm bis in die Waagerechte, aber bitte nicht höher (18 a). Führen Sie dann Stirn und Knie zusammen, so dass Sie ganz eingerollt sind (18b).

18b



19

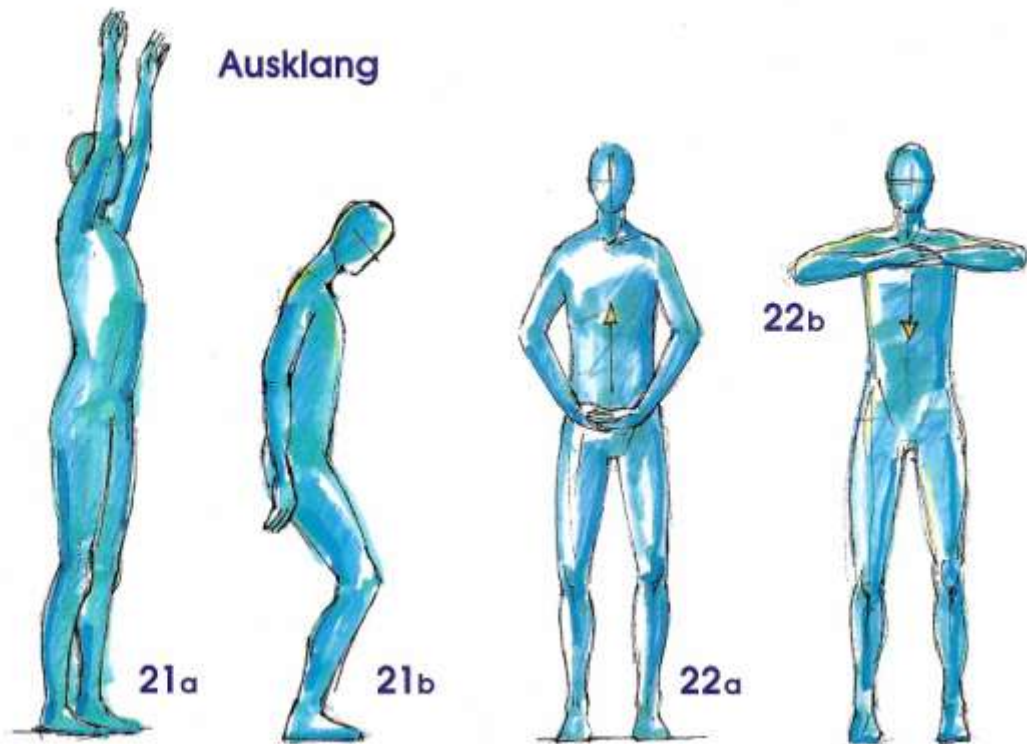
Stützen Sie sich auf den Unterarmen, den gebeugten Knien und den Fußspitzen ab. Heben Sie dann die Knie circa 10 Zentimeter vom Boden, ohne ins Hohlkreuz auszuweichen. Gelingt Ihnen dies, so können Sie zusätzlich einen Fuß 5 Zentimeter vom Boden abheben.



20

Knien Sie sich auf den Boden und stützen Sie sich mit lang ausgestreckten Armen vor dem Kopf ab. Der Rücken ist gerade, die Stirn circa 15 Zentimeter angehoben. Heben Sie dann im Wechsel für 3 Sekunden eine Hand vom Boden. Der Blick bleibt zum Boden gerichtet.

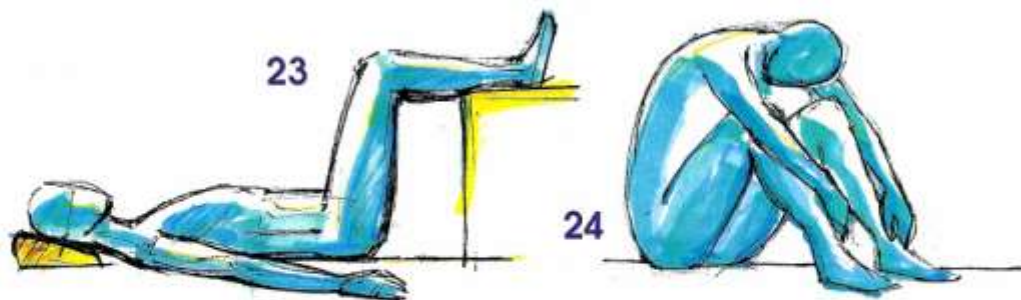




Strecken Sie sich so weit es geht (21a). Atmen Sie dabei ein. Halten Sie einige Sekunden diese Position, bevor Sie die Spannung lösen (21b), dabei ausatmen. Führen Sie die Übung je nach Bedarf drei bis vier Mal durch.

Verschränken Sie die Hände vor dem Körper. Unterstützen Sie eine bewusst tiefe Atmung mit den Händen. Aufwärts zeigen die Handflächen nach oben (22a, einatmen), abwärts nach unten (22b, ausatmen). Führen Sie die Übung je nach Bedarf drei bis vier Mal durch.

Beenden Sie Ihr Programm, indem Sie sich noch einige Minuten entspannt hinlegen (23) oder setzen (24) und ruhig durchatmen.



Versuchen Sie, sich Ihr Fitnessprogramm jedes Mal individuell zusammenzustellen. So wird das Trainieren nicht langweilig. Einzige Bedingung: Von jeder Seite sollte eine Übung dabei sein.

Viel Spaß beim Trainieren!

TK
Techniker Krankenkasse
 Gesund in die Zukunft.

Studie zur Auswirkung körperlicher Aktivität bei psychischen und psychosomatischen Beschwerden

Anleitung für die Aktivitätswoche

Wir bitten Sie, sich in der folgenden Woche täglich körperlich zu betätigen. Dafür dürfen Sie sich Übungen aus unserem Angebot herausuchen oder eine Sportart wählen, die Sie ohnehin regelmäßig ausüben. Auch wenn Sie regelmäßig Sport treiben, möchten wir Sie darum bitten, die in der Studie vorgesehene Zeit (30 Minuten täglich) zusätzlich zu Ihrer üblichen Zeit mit Sport zu verbringen.

Versuchen Sie, folgende Punkte zu beachten:

- Führen Sie jeden Tag der Woche **30 Minuten pro Tag** die ausgewählten Übungen durch.
- Bitte wärmen Sie sich jedes Mal vorher auf (z.B. „Aufwärmen“ in der Broschüre „Fitness“)
- Machen Sie die Übungen am besten zu einer Tageszeit, an der Sie sich leistungsfähig fühlen, nach Möglichkeit jeden Tag in etwa zur gleichen Zeit.
- Achten Sie beim Durchführen darauf, die Übung(en) **sorgfältig und langsam** auszuführen, es geht nicht um Schnelligkeit.
- Bitte markieren Sie die tägliche Übungszeit auf Ihrem **Aktometer** (jeweils vorher und nachher auf den kleinen Knopf drücken).
- Sollte eine der Übungen schmerzhaft sein, lassen Sie diese weg und machen eine andere.

Übungszettel

Ich habe mir folgende Übungen ausgesucht:

☐ Übungen aus der Broschüre „Fitness“: Übungen 1-4,

Zeit:

☐ Übungen aus der Broschüre „Rückenschule“:

Zeit:

☐ andere Übungen:

Zeit:

Studie zur Auswirkung körperlicher Aktivität bei psychischen und psychosomatischen Beschwerden

Anleitung für die Schonverhalten-Woche

Wie bereits im Informationsblatt erwähnt wurde, bitten wir Sie, sich während der kommenden „Schonverhalten“-Woche so zu verhalten, als ob Sie Grippe hätten, d.h.:

- viel zu Hause aufhalten
- möglichst viel liegen und sitzen
- auf anstrengende körperliche Tätigkeiten verzichten (z.B. kein Sport, keine Hausarbeit, keine Gartenarbeit)
- auch auf anstrengende geistige Tätigkeiten verzichten (z.B. intensives Lernen für Prüfungen)
- nur Dinge tun, die unbedingt notwendig sind
- anstrengende Tätigkeiten an andere delegieren
- öffentliche Verkehrsmittel benutzen
- falls Sie sich dennoch bewegen (z.B. abwaschen), dann diese Bewegung nur ganz langsam, gemächlich, ohne Zeitdruck ausführen

Studie zur Auswirkung körperlicher Aktivität bei psychischen und psychosomatischen Beschwerden

Anleitung für den Umgang mit dem Aktometer

In der folgenden Aktivitäts- oder Schonverhaltenwoche tragen Sie den Aktometer zur Messung der Bewegungsintensität. Wir bitten Sie, beim Umgang hiermit auf die nachstehenden Punkte zu achten:

- wird getragen am Handgelenk wie eine Armbanduhr (bei Rechtshändern am linken Arm und bei Linkshändern am rechten Arm)
- Während der gesamten Messdauer sollte es möglichst nicht abgelegt werden.
- Das Gerät ist zwar spritzwassergeschützt, sollte aber abgenommen werden:

zum Duschen oder Baden

zum Saunieren oder Schwimmen

- Bevor Sie den Aktometer ablegen, drücken Sie bitte die Taste mit den zwei Kreisen („Patientenmarker“).



- Nachdem Sie den Aktometer wieder angelegt haben, drücken Sie wieder die Taste mit den zwei Kreisen.
- Drücken Sie ebenso die Taste mit den zwei Kreisen, wenn Sie zu Bett gehen und wenn Sie wieder aufstehen.
- Das Gerät ist gegen heftige Bewegungen nicht empfindlich, sollte aber nicht aus großer Höhe auf den Boden fallen.

7.4.14.6 Schlafprotokoll

Schlafprotokoll Woche vom _____ bis _____ Code: _____

bzw. Datum vor Blutabnahme: _____ Versuchsbedingung: _____

Beispiel	ABENDPROTOKOLL (vor dem Lichtlöschen)	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag	7.Tag
30 Min	1. Haben Sie heute tagsüber geschlafen? Falls ja, wie lange insgesamt:							
	MORGENPROTOKOLL (nach dem Aufstehen)							
22:30	2. Wann sind Sie gestern endgültig eingeschlafen?							
6:30	3. Wann sind Sie endgültig aufgewacht?							
30 Min	4. Sind Sie nachts nach dem Einschlafen wieder aufgewacht? Falls ja, wie lange insgesamt:							

7.4.14.7 Ernährungstagebuch

Wir möchten gerne erfahren, was Sie an den Tagen vor den Messzeitpunkten zu sich nehmen, denn die Art und Menge der Lebensmittel bzw. Getränke beeinflussen die Werte, die wir in Ihrem Blut untersuchen wollen.

Bei der Führung dieses Ernährungstagebuchs protokollieren Sie bitte für den Tag vor der Blutentnahme bzw. während der Aktivierungs- oder Schon-Woche alle Mahlzeiten, Zwischenmahlzeiten und Getränke unmittelbar nach dem Verzehr. In den Protokollbögen finden Sie mehrere Spalten, die Sie bitte möglichst genau entsprechend den folgenden Anweisungen und Beispielen ausfüllen.

Uhrzeit:

Tragen Sie hier die entsprechenden Zeiten ein, zu der Sie die Mahlzeit begonnen haben.

Menge:

Geben Sie die Menge der Lebensmittel bitte in handelsüblichen Maßen an. Notieren Sie, ob sich Ihre Gewichtsangaben auf das rohe oder verarbeitete Produkt beziehen.

Beispiel: 1 Teller gekochte Nudeln (Reis, Erbsen etc.)

150 g ungekochte Nudeln

1 mittelgroßer Apfel

1 gehäufte EL. Marmelade

½ Kopf grüner Salat

Getränke sollten Sie in gängigen Behältern bzw. Gläsern angeben.

Beispiel: 1 Weinglas Rotwein (125 ml)

1 Dose Coca Cola (0,33 l)

1 Becher Vollmilch (250 ml)

Art der Lebensmittel:

Bitte geben Sie an, was Sie gegessen haben.

Beispiel: Toastbrot mit Marmelade

Kartoffeln mit Bratensauce

Beschreiben Sie Brot- und Backwaren bitte genauer.

Beispiel: Vollkorn-, Misch-, Weiß- oder Knäckebrot, Sesambrötchen, Blätterteigcroissant etc.

Bei Kuchen und Kleingebäck geben Sie bitte die Teigart und Art der Füllung an.

Beispiel: Hefengebäck, Buttercremetorte, Obstkuchen, Sahne etc.

VIELEN DANK !

Ernährungsprotokoll

Versuchsbedingung: _____

Datum: _____ Code: _____

Uhrzeit	Menge Art der Lebensmittel und / oder Getränke

7.4.14.8 Tagesprotokoll Schonverhalten/Aktivität

Code: _____

Kreuzen sie bitte an, welche Tätigkeit sie heute ausgeführt haben. Bitte tragen sie zu den Wochentagen jeweils das Datum ein!	Mo _____	Di _____	Mi _____	Do _____	Fr _____	Sa _____	So _____
Berufliche Tätigkeit							
Hausarbeit (Putzen, Spülen, Kochen, Aufräumen, etc.)							
Aktives Entspannen (z.B. Meditieren, Autogenes Training, etc.)							
Passives Entspannen (z.B. auf dem Sofa gelegen, etc.)							
Sport (Schwimmen, Joggen, Tennis, Fußball, Volleyball, etc.)							
Spazieren							
Lesen (Zeitungen, Fachpresse, Bücher, etc.)							
Fernsehen (auch Videos)							
Gesellschaftliche Aktivitäten (Feiern, Freunde, Ausgehen, Kino, Kegeln, Essengehen, etc.)							
Hobbys (Basteln, Werkeln, VHS-Kurse, Musizieren, etc.)							
wichtige Gespräche/Telefongespräch							
Radio/Musik hören (nicht als Hintergrund)							

Arbeit bzw. Spiele am Computer (nicht im Beruf)							
Anderes.....(bitte angeben !)							

7.5 Studienabschluss

7.5.1 Probandenauszahlung



Anweisung von Probandenauszahlungen

Bezeichnung der Studie: SOM-DFG

Finanzstelle/Kostenstelle: 803 65 015

Leistungsdatum	Bezeichnung der Leistung	Betrag in €
	Teilnahme an Studie mit Screening, Baselinevisite,	
	zwei Wochen Ruhe- bzw. Aktivitätskondition	
	Abschlussvisite	100,-
	Summe	100,-

Unterschrift Arzt/Ärztin

Ich bitte Sie, den o.g. Betrag auf das nachstehende Bankkonto des/der Teilnehmers/-in zu überweisen.

Unterschrift des/der Verfügungsberechtigten

Teilnehmer/-in:

Name, Vorname

Kontoinhaber (falls abweichend von Teilnehmer/-in)

Straße

Kreditinstitut

PLZ, Ort

Bankleitzahl

Kontonummer

Beschäftigte/r des Klinikums der Universität München: Ja / Nein
(Nichtzutreffendes bitte streichen)

Sofern ein Betrag von 256 €/Jahr überschritten wird, ist dieser einkommensteuerpflichtig (§ 22 Zff.3 EStG). Für die ordnungsgemäße Versteuerung ist der/die Zahlungsempfänger/-in zuständig.
Bei Mitarbeitern des Hauses ist die Nebentätigkeitsrechtliche Seite zu berücksichtigen. Bei Überschreitung des steuerfreien Betrages ist die Nebentätigkeit bei der zuständigen Abteilung für Personal- und Rechtsangelegenheiten rechtzeitig vorher unter Angabe der Art der Tätigkeit, des zeitlichen Umfangs sowie der voraussichtlichen Vergütung anzuzeigen.

Unterschrift des/der Probanden/-in

Vom Finanzreferat auszufüllen:

Auszahlungsbetrag: EUR _____

Sachkonto: 660950

Finanzstelle/Kostenstelle: _____

München, den _____

Sachlich/rechnerisch richtig

Unterschrift des Anordnungsbefugten

7.5.2 Ergebnisse Sportstudie - Presse

Immunsystem und Psyche arbeiten über verschiedene Entzündungsbotenstoffe und Immunzellen eng zusammen, was man erlebt, wenn man sich beispielsweise während einer Grippe- oder Erkältungskrankheit niedergeschlagen und energielos fühlt. In bisherigen Studien wurden außerdem auch Zusammenhänge zwischen körperlicher Aktivität und Parametern des Immunsystems gefunden, die durch körperliches Training gestärkt oder gehemmt werden. Des Weiteren konnten bisherige Forschungsergebnisse zeigen, dass das Immunsystem bei psychischen Erkrankungen, wie zum Beispiel Depression oder Somatoformer Störung (Vielzahl körperlicher Beschwerden ohne medizinische Erklärung) im Vergleich zu gesunden Personen Veränderungen aufweist.

Zur Überprüfung dieser Zusammenhänge erfolgte nun eine Kooperationsstudie zwischen der Ludwig-Maximilians-Universität-München und der Philipps-Universität Marburg. Die Gesamtstudiendauer erstreckte sich über 2 Jahre. Ziel der Studie war es, herauszufinden, inwieweit körperliche Aktivität spezielle Parameter des Immunsystems und der Psyche beeinflusst. Mithilfe der Zeitung gelang es uns, insgesamt 117 Teilnehmer im Alter von 19-65 in die Studie einzuschließen. 39 Probanden litten unter einer Depression und 27 unter einer Somatoformen Störung. 51 Probanden ohne psychische Erkrankung dienten als Vergleichsgruppe. Die Tatsache, dass 66% der Teilnehmer weiblich waren, spiegelt wieder, dass Depression und Somatoforme Störung vornehmlich Frauen betreffen.

Zu Beginn der Studie wurde ein Gespräch mit jedem interessierten Teilnehmer geführt. Wer dabei die Teilnahmekriterien für die Studie erfüllte, wurde als Proband eingeschlossen. In einem Zeitraum von 12 Wochen wurde 6 mal eine Blutprobe entnommen, eine Schmerzschwellenmessung durchgeführt und Fragebögen zur Beurteilung von Stimmung und körperlichen Beschwerden ausgefüllt. Innerhalb dieses Zeitraums wurden die Teilnehmer angewiesen, eine Woche mindestens 30 min täglich Gymnastik zu machen und sich eine Woche sehr zu schonen. Nach der Sportwoche zeigte sich eine Besserung körperlicher Beschwerden, die besonders bei der Gruppe der Patienten mit Somatoformer Störung sehr deutlich ausfiel. Ebenso besserte sich sowohl bei Depression als auch bei Somatoformer Störung nach der Sportwoche die Stimmung.

Bei unseren Teilnehmern empfanden Personen mit Depression den bei der Schmerzschwellenmessung ausgeübten Druck im Durchschnitt früher als schmerzhaft. Die höchste Schmerzschwelle hatte die gesunde Gruppe, wobei insgesamt Männer durchschnittlich höhere Schmerzschwellen als Frauen zeigten. In allen drei Gruppen stieg die Schmerzschwelle nach der Sportwoche an. Ebenso konnte festgestellt werden, dass Personen in besserem Trainingszustand höhere Schmerzschwellen hatten, also unempfindlicher auf den Druckschmerz zu reagieren schienen.

Insgesamt fielen die Veränderungen nach der Sportwoche bei den meisten Werten deutlicher aus als nach der Schonungswoche.

Zusammenfassend wurden also einige interessante Ergebnisse gefunden. Im Bereich der Blutwerte waren die Veränderungen unauffälliger als erwartet, vermutlich, weil eine einzelne Sport- und Schonungswoche wohl noch zu wenig ist, um deutliche biochemische Veränderungen im Körper hervorzurufen. Dieser Zusammenhang wird in weiteren Studien genauer überprüft werden.

Wir möchten uns hiermit bei allen Interessenten und Teilnehmern für ihr Engagement für diese Studie bedanken. Auf diese Weise haben Sie grundlegend zum Gelingen des Projekts beigetragen.

7.5.3 Probanden-Abschlussbrief

Sehr geehrte Frau/Herr ...,

Sie haben zwischen 2007 und 2009 an unserer Studie zu körperlicher Aktivität und Immunsystem teilgenommen und waren an einer Rückmeldung der Studienergebnisse interessiert.

Für Ihr Engagement bei der Studie möchten wir uns noch mal herzlich bedanken. Sie haben durch Ihre Teilnahme grundlegend zum Gelingen des Projektes beigetragen.

Allgemeine Informationen und Ergebnisse zu dem Projekt:

Insgesamt wurden die vollständigen Daten von 113 Teilnehmern erhoben, 66% davon waren weiblich. Der Altersdurchschnitt lag bei $35,5 \pm 13,3$ Jahren.

Die Woche mit erhöhter Aktivität scheint bei Personen mit depressiven oder unklaren körperlichen Symptomen die in Fragebögen angegebenen Beschwerden zu reduzieren. Die Teilnehmer aller Gruppen reagierten im Durchschnitt nach der aktiven Woche weniger schmerzempfindlich auf Druck als vorher. Teilnehmer, die ansonsten auch mehr Sport betreiben (Fragebogen), waren weniger schmerzempfindlich.

Aus dem bei jedem der 6 Messzeitpunkte abgenommenen Blut wurden neben einem Differentialblutbild verschiedene Zytokine (Botenstoffe des Körpers, auch „Gewebehormone“ genannt), Kynurenine (Abbauprodukte von Serotonin) und verschiedene Immunzellen bestimmt.

Unsere Blutergebnisse beziehen sich hauptsächlich auf sehr spezielle wissenschaftliche Immunparameter. Sie verändern sich im Laufe eines Tages oft und schnell, z.B. sind einige davon nach sportlicher Betätigung nur für eine kurze Zeit erhöht. Aufgrund bisher fehlender Vergleichswerte ist die Aussagekraft der Blutwerte für den einzelnen wenig aussagekräftig. Sollten sie dennoch Interesse an ihren eigenen Werten haben, können Sie sich gerne telefonisch an uns wenden.

Vielen Dank und freundliche Grüße,
Verena Selberdinger und Theresa Stapf

Bei Interesse an Ihren Blutwerten:

...

8 *Danksagung*

In besonderem Maße möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Markus Schwarz bedanken, der es mir ermöglichte an einem so spannenden Thema zu forschen. Ohne seine Geduld, seine Denkanregungen und seine große Expertise während des gesamten Studienzeitraums wäre die Arbeit nicht möglich gewesen. Ganz herzlich möchte ich mich auch bei allen Probanden dieser Studie bedanken, da Sie durch ihren Einsatz maßgeblich am Gelingen der Studie beteiligt waren.

Des Weiteren möchte ich mich bei der Techniker Krankenkasse Hamburg, für Ihre Unterstützung bei der Sportintervention bedanken. Sie stellten allen Teilnehmern kostenfrei, graphisch illustrierte Broschüren („Rückenschule“ und „Fitness“) zur Verfügung.

Bezüglich Probandenrekrutierung und Datenmanagement möchte ich mich bei Anika Hennings, Sabine Riemer sowie Anina Burgbacher, Katharina Jacobi und Benedikt Bedenk bedanken. Allen voran Anika Hennings unterstützte mich während des gesamten Studienverlaufs, bei der Probandenrekrutierung, der Studiendurchführung, sowie letzten Endes bei der Auswertung der Daten mit Ihrer Expertise. Für die exakte Messung der Zytokine und Neurotransmitter, sowie für Ihre Einweisung in die Methodik, möchte ich Johanna Zach danken.

Die größte Unterstützung im Verlauf der gesamten Studie war Theresa Stapf, die mit mir die Probandenrekrutierung die Studiendurchführung und anschließend die Auswertung durchführte. Wir konnten alle Höhen und Tiefen im Verlauf der Studie teilen und uns gegenseitig aufmuntern. Weiterhin möchte ich neben den oben erwähnten, auch folgenden Personen für Ihren Beitrag zum Gelingen der Studie danken: Prof. Schmidmaier, Prof. Rief und PD Dr. Pedrosa.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie, insbesondere meinem Freund Ben bedanken, die mich während der gesamten Arbeit mental unterstützen. Sie haben viele lange Abende und fehlende Freizeit akzeptiert und Ben konnte scheinbar nicht lösbare Computerprobleme doch immer beheben.

9 *Literaturverzeichnis*

www.scl-90-r.de/.

aan het Rot, M., Collins, K.A., and Fitterling, H.L. (2009a). Physical exercise and depression. *Mt Sinai J Med* 76, 204-214.

aan het Rot, M., Mathew, S.J., and Charney, D.S. (2009b). Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *CMAJ* 180, 305-313.

Alesci, S., Martinez, P.E., Kelkar, S., Ilias, I., Ronsaville, D.S., Listwak, S.J., Ayala, A.R., Licinio, J., Gold, H.K., Kling, M.A., *et al.* (2005). Major depression is associated with significant diurnal elevations in plasma interleukin-6 levels, a shift of its circadian rhythm, and loss of physiological complexity in its secretion: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 90, 2522-2530.

Anderson, G., Maes, M., and Berk, M. (2012). Biological underpinnings of the commonalities in depression, somatization, and Chronic Fatigue Syndrome. *Med Hypotheses* 78, 752-756.

Andre, C., O'Connor, J.C., Kelley, K.W., Lestage, J., Dantzer, R., and Castanon, N. (2008). Spatio-temporal differences in the profile of murine brain expression of proinflammatory cytokines and indoleamine 2,3-dioxygenase in response to peripheral lipopolysaccharide administration. *J Neuroimmunol* 200, 90-99.

Anisman, H. (2011). Inflaming depression. *J Psychiatry Neurosci* 36, 291-295.

Arend, W.P., Malyak, M., Guthridge, C.J., and Gabay, C. (1998). Interleukin-1 receptor antagonist: role in biology. *Annu Rev Immunol* 16, 27-55.

Asztalos, M., De Bourdeaudhuij, I., and Cardon, G. (2010). The relationship between physical activity and mental health varies across activity intensity levels and dimensions of mental health among women and men. *Public Health Nutr* 13, 1207-1214.

Batterham, P.J., Christensen, H., and Mackinnon, A.J. (2009). Modifiable risk factors predicting major depressive disorder at four year follow-up: a decision tree approach. *BMC Psychiatry* 9, 75.

Beck, A.T., Erbaugh, J., Ward, C.H., Mock, J., and Mendelsohn, M. (1961). An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiat* 4, 561-&.

Beck, A.T., Steer, R.A., and Carbin, M.G. (1988). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review* 8, 77-100.

Bell, C., Abrams, J., and Nutt, D. (2001). Tryptophan depletion and its implications for psychiatry. *Br J Psychiatry* 178, 399-405.

- Blumenthal, J.A., Babyak, M.A., Doraiswamy, P.M., Watkins, L., Hoffman, B.M., Barbour, K.A., Herman, S., Craighead, W.E., Brosse, A.L., Waugh, R., *et al.* (2007a). Exercise and pharmacotherapy in the treatment of major depressive disorder. *Psychosom Med* 69, 587-596.
- Blumenthal, J.A., Sherwood, A., Rogers, S.D., Babyak, M.A., Doraiswamy, P.M., Watkins, L., Hoffman, B.M., O'Connell, C., Johnson, J.J., Patidar, S.M., *et al.* (2007b). Understanding prognostic benefits of exercise and antidepressant therapy for persons with depression and heart disease: the UPBEAT study--rationale, design, and methodological issues. *Clin Trials* 4, 548-559.
- Brakemeier, E.L., Normann, C., and Berger, M. (2008). [The etiopathogenesis of unipolar depression. Neurobiological and psychosocial factors]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 51, 379-391.
- Brunoni, A.R., Lopes, M., and Fregni, F. (2008). A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 11, 1169-1180.
- C. Lahmann, P.H.a.A.D. (2010). Somatoforme und funktionelle Störungen. *Der Nervenarzt* 81, 1383-1396.
- Capuron, L., Ravaut, A., Neveu, P.J., Miller, A.H., Maes, M., and Dantzer, R. (2002). Association between decreased serum tryptophan concentrations and depressive symptoms in cancer patients undergoing cytokine therapy. *Mol Psychiatry* 7, 468-473.
- Chen, Y., and Guillemin, G.J. (2008). Kynurenine Pathway Metabolites in Humans: Disease and Healthy States. *International Journal of Tryptophan Research* 2009, 1.
- Chennaoui, M., Drogou, C., and Gomez-Merino, D. (2008). Effects of physical training on IL-1 β , IL-6 and IL-1 α concentrations in various brain areas of the rat. *Eur Cytokine Netw* 19, 8-14.
- Craft, L.L., and Perna, F.M. (2004). The Benefits of Exercise for the Clinically Depressed. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 6, 104-111.
- Dantzer, R. (2005). Somatization: a psychoneuroimmune perspective. *Psychoneuroendocrinology* 30, 947-952.
- Dantzer, R., Bluthé, R.-M., Castanon, N., Kelley, K.W., Konsman, J.-P., Laye, S., Lestage, J., and Parnet, P. (2007). Cytokines, Sickness Behavior, and Depression. In *Psychoneuroimmunology (Fourth Edition)*, A. Robert, ed. (Burlington: Academic Press), pp. 281-318.
- Dantzer, R., O'Connor, J.C., Lawson, M.A., and Kelley, K.W. (2011). Inflammation-associated depression: from serotonin to kynurenine. *Psychoneuroendocrinology* 36, 426-436.
- Davidson, J.R. (2010). Major depressive disorder treatment guidelines in America and Europe. *J Clin Psychiatry* 71 Suppl E1, e04.

- De Moor, M.H.M., Boomsma, D.I., Stubbe, J.H., Willemsen, G., and de Geus, E.J.C. (2008). Testing Causality in the Association Between Regular Exercise and Symptoms of Anxiety and Depression. *Arch Gen Psychiatry* 65, 897-905.
- Delgado, P.L. (2004). Common pathways of depression and pain. *J Clin Psychiatry* 65 Suppl 12, 16-19.
- Demyttenaere, K., and De Fruyt, J. (2003). Getting what you ask for: on the selectivity of depression rating scales. *Psychother Psychosom* 72, 61-70.
- Derogatis, L.R. (1994). SCL-90R. Administration, Scoring and Procedures Manual.
- Dickens, C., McGowan, L., and Dale, S. (2003). Impact of depression on experimental pain perception: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Psychosom Med* 65, 369-375.
- Dimsdale, J.E., and Dantzer, R. (2007). A biological substrate for somatoform disorders: importance of pathophysiology. *Psychosom Med* 69, 850-854.
- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E.K., and Lanctot, K.L. (2010). A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 67, 446-457.
- Duman, R.S., and Monteggia, L.M. (2006). A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 59, 1116-1127.
- Escobar, J.I., Rubio-Stipec, M., Canino, G., and Karno, M. (1989). Somatic symptom index (SSI): a new and abridged somatization construct. Prevalence and epidemiological correlates in two large community samples. *J Nerv Ment Dis* 177, 140-146.
- Euteneuer, F., Schwarz, M.J., Hennings, A., Riemer, S., Stapf, T., Selberdinger, V., and Rief, W. (2011a). Depression, cytokines and experimental pain: evidence for sex-related association patterns. *J Affect Disord* 131, 143-149.
- Euteneuer, F., Schwarz, M.J., Hennings, A., Riemer, S., Stapf, T., Selberdinger, V., and Rief, W. (2011b). Psychobiological aspects of somatization syndromes: Contributions of inflammatory cytokines and neopterin. *Psychiatry Res.*
- Eyre, H., and Baune, B.T. (2012). Neuroimmunological effects of physical exercise in depression. *Brain Behav Immun* 26, 251-266.
- Fahrenberg, J., Hampel, R. & Selg, H (2001). Das Freiburger Persönlichkeitsinventar, FPI. Hogrefe Göttingen.
- Fairey, A.S., Courneya, K.S., Field, C.J., Bell, G.J., Jones, L.W., and Mackey, J.R. (2005a). Randomized controlled trial of exercise and blood immune function in postmenopausal breast cancer survivors. *J Appl Physiol* 98, 1534-1540.

- Fairey, A.S., Courneya, K.S., Field, C.J., Bell, G.J., Jones, L.W., Martin, B.S., and Mackey, J.R. (2005b). Effect of exercise training on C-reactive protein in postmenopausal breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Brain Behav Immun* 19, 381-388.
- Ferencík, M., Herold, M., Matha, V., and Rovenský, J. (2006). *Kompéndium der Immunologie* (Slovak Academic Press, s.r.o.).
- Fernstrom, J.D., and Fernstrom, M.H. (2006). Exercise, Serum Free Tryptophan, and Central Fatigue. *The Journal of Nutrition* 136, 553S-559S.
- Fitzgerald, P., Cassidy Eugene, M., Clarke, G., Scully, P., Barry, S., Quigley Eamonn, M.M., Shanahan, F., Cryan, J., and Dinan Timothy, G. (2008). Tryptophan catabolism in females with irritable bowel syndrome: relationship to interferon-gamma, severity of symptoms and psychiatric co-morbidity. *Neurogastroenterol Motil* 20, 1291-1297.
- Förstl, H., Hautzinger, M., Roth, G., and (2006). *Neurobiologie psychischer Störungen*. In *Generic* (Springer Medizin Verlag Heidelberg).
- Frey, I., Berg, A., Grathwohl, D., and Keul, J. (1999). Freiburger questionnaire on physical activity - design, validation and application. *Soz Präventiv Med* 44, 55-64.
- Frick, B., Schroecksadel, K., Neurauter, G., Leblhuber, F., and Fuchs, D. (2004). Increasing production of homocysteine and neopterin and degradation of tryptophan with older age. *Clin Biochem* 37, 684-687.
- Fydrich, T., Geyer, M., Hessel, A., Sommer, G., and Brahler, E. (1999). Social support questionnaire (F-SozU): Norms of a representative sample. *Diagnostica* 45, 212-216.
- Gabbay, V., Liebes, L., Katz, Y., Liu, S., Mendoza, S., Babb, J.S., Klein, R.G., and Gonen, O. (2010). The kynurenine pathway in adolescent depression: preliminary findings from a proton MR spectroscopy study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34, 37-44.
- Gartner, R., Angstwurm, M.W., and Schottdorf, J. (1997). [Selenium administration in sepsis patients]. *Med Klin (Munich)* 92 Suppl 3, 12-14.
- Grabe, H.J., and Freyberger, H.J. (2003). Körperliche Symptomatik ohne Ursache — Somatisierungsstörung. *psychoneuro* 29 (11).
- Guillemin, G.J., Smythe, G., Takikawa, O., and Brew, B.J. (2005). Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase and production of quinolinic acid by human microglia, astrocytes, and neurons. *Glia* 49, 15-23.
- Hennings, A., Schwarz, M.J., Riemer, S., Stapf, T.M., Selberdinger, V.B., and Rief, W. (2012). The influence of physical activity on pain thresholds in patients with depression and multiple somatoform symptoms. *Clin J Pain* 28, 782-789.

Hennings, A., Schwarz, M.J., Riemer, S., Stapf, T.M., Selberdinger, V.B., and Rief, W. (2013). Exercise affects symptom severity but not biological measures in depression and somatization - Results on IL-6, neopterin, tryptophan, kynurenine and 5-HIAA. *Psychiatry Res.*

Hessel A., S.J., Geyer Michael und Brähler Elmar (2001). Symptom-Checkliste SCL-90-R: Testtheoretische Überprüfung und Normierung an einer bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe. *Diagnostica 47 Diagnostica 47 Heft 1: 27-39.*

Hiller, W., Cebulla, M., Korn, H.J., Leibbrand, R., Roers, B., and Nilges, P. (2010). Causal symptom attributions in somatoform disorder and chronic pain. *J Psychosom Res 68, 9-19.*

Hiller, W., Rief, W., and Brahler, E. (2006). Somatization in the population: from mild bodily misperceptions to disabling symptoms. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 41, 704-712.*

Hollon, S.D., Shelton, R.C., Wisniewski, S., Warden, D., Biggs, M.M., Friedman, E.S., Husain, M., Kupfer, D.J., Nierenberg, A.A., Petersen, T.J., *et al.* (2006). Presenting characteristics of depressed outpatients as a function of recurrence: preliminary findings from the STAR*D clinical trial. *J Psychiatr Res 40, 59-69.*

Howren, M.B., Lamkin, D.M., and Suls, J. (2009). Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med 71, 171-186.*

Maes, M., Leonard, B.E., Myint, A.M., Kubera, M., and Verkerk, R. (2011). The new '5-HT' hypothesis of depression: cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 35, 702-721.*

Hughes, M.M., Carballedo, A., McLoughlin, D.M., Amico, F., Harkin, A., Frodl, T., and Connor, T.J. (2012). Tryptophan depletion in depressed patients occurs independent of kynurenine pathway activation. *Brain Behav Immun 26, 979-987.*

Huppelsberg Jens, W.K. (2009). *Kurzlehrbuch Physiologie, Vol 3. Auflage.*

Irwin, M.R., and Miller, A.H. (2007). Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery. *Brain Behav Immun 21, 374-383.*

Iverson, G.L. (2004). Objective assessment of psychomotor retardation in primary care patients with depression. *J Behav Med 27, 31-37.*

Jonsdottir, I.H. (2000). Special feature for the Olympics: effects of exercise on the immune system: neuropeptides and their interaction with exercise and immune function. *Immunol Cell Biol 78, 562-570.*

- Jonsdottir, I.H., Rodger, L., Hadzibajramovic, E., Borjesson, M., and Ahlborg, G., Jr. (2010). A prospective study of leisure-time physical activity and mental health in Swedish health care workers and social insurance officers. *Prev Med* 51, 373-377.
- Kagaya, A., Kugaya, A., Takebayashi, M., Fukue-Saeki, M., Saeki, T., Yamawaki, S., and Uchitomi, Y. (2001). Plasma concentrations of interleukin-1beta, interleukin-6, soluble interleukin-2 receptor and tumor necrosis factor alpha of depressed patients in Japan. *Neuropsychobiology* 43, 59-62.
- Kapfhammer, H.P. (2008). [Somatoform disorders. Clinical evidence, etiology, pathogenesis, and therapy]. *Nervenarzt* 79, 99-115; quiz 116-117.
- Kaplan, R.C., Ho, G.Y., Xue, X., Rajpathak, S., Cushman, M., Rohan, T.E., Strickler, H.D., Scherer, P.E., and Anastos, K. (2007). Within-individual stability of obesity-related biomarkers among women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16, 1291-1293.
- Kessler, R.C., Chiu, W.T., Demler, O., Merikangas, K.R., and Walters, E.E. (2005). Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 62, 617-627.
- Kiecolt-Glaser, J.K., and Glaser, R. (2002). Depression and immune function: central pathways to morbidity and mortality. *J Psychosom Res* 53, 873-876.
- Kroenke, K. (2007). Efficacy of treatment for somatoform disorders: a review of randomized controlled trials. *Psychosom Med* 69, 881-888.
- Krogh, J., Benros, M.E., Jorgensen, M.B., Vesterager, L., Elfving, B., and Nordentoft, M. (2014). The association between depressive symptoms, cognitive function, and inflammation in major depression. *Brain Behav Immun* 35, 70-76.
- Kuhner, C., Burger, C., Keller, F., and Hautzinger, M. (2007). [Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples]. *Nervenarzt* 78, 651-656.
- Lahmann, C., Henningsen, P., and Dinkel, A. (2010). [Somatoform disorders and functional somatic syndromes]. *Nervenarzt* 81, 1383-1394; quiz 1395.
- Leonard, B.E. (2010). The concept of depression as a dysfunction of the immune system. *Curr Immunol Rev* 6, 205-212.
- Leonard, B.E. (2014). Impact of inflammation on neurotransmitter changes in major depression: an insight into the action of antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 48, 261-267.
- Leonard, B.E., and Myint, A. (2009). The psychoneuroimmunology of depression. *Hum Psychopharmacol* 24, 165-175.
- Löffler, G.H., Peter C und Petrides, Petro E (Hrsg.) (2007). *Biochemie und Pathobiochemie*, S.M. Verlag, ed. (Heidelberg: Löffler, Georg; Heinrich, Peter C und Petrides, Petro E (Hrsg.)).

- Lopresti, A.L., Hood, S.D., and Drummond, P.D. (2013). A review of lifestyle factors that contribute to important pathways associated with major depression: diet, sleep and exercise. *J Affect Disord* 148, 12-27.
- Lopresti, A.L., Maker, G.L., Hood, S.D., and Drummond, P.D. (2014). A review of peripheral biomarkers in major depression: The potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 48, 102-111.
- MacEwan, D.J. (2002). TNF ligands and receptors--a matter of life and death. *Br J Pharmacol* 135, 855-875.
- Maes, M., Berk, M., Goehler, L., Song, C., Anderson, G., Galecki, P., and Leonard, B. (2012). Depression and sickness behavior are Janus-faced responses to shared inflammatory pathways. *BMC Med* 10, 66.
- Maes, M., Bosmans, E., De Jongh, R., Kenis, G., Vandoolaeghe, E., and Neels, H. (1997). Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression. *Cytokine* 9, 853-858.
- Maes, M., Galecki, P., Verkerk, R., and Rief, W. (2011a). Somatization, but not depression, is characterized by disorders in the tryptophan catabolite (TRYCAT) pathway, indicating increased indoleamine 2,3-dioxygenase and lowered kynurenine aminotransferase activity. *Neuro Endocrinol Lett* 32, 264-273.
- Maes, M., Leonard, B.E., Myint, A.M., Kubera, M., and Verkerk, R. (2011b). The new '5-HT' hypothesis of depression: Cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35, 702-721.
- Maes, M., and Rief, W. (2012). Diagnostic classifications in depression and somatization should include biomarkers, such as disorders in the tryptophan catabolite (TRYCAT) pathway. *Psychiatry Res.*
- Marques, A.H., Cizza, G., and Sternberg, E. (2007). [Brain-immune interactions and implications in psychiatric disorders]. *Rev Bras Psiquiatr* 29 Suppl 1, S27-32.
- Meier, C.A., Bobbioni, E., Gabay, C., Assimacopoulos-Jeannet, F., Golay, A., and Dayer, J.M. (2002). IL-1 receptor antagonist serum levels are increased in human obesity: a possible link to the resistance to leptin? *J Clin Endocrinol Metab* 87, 1184-1188.
- Meyer, R. (2006). Psychische Erkrankungen in Europa: Lebenszeitrisiko mehr als 50%. *Deutsches Ärzteblatt PP* 5, Ausgabe Januar 2006, 25.
- Miller, A.H., Maletic, V., and Raison, C.L. (2009a). Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 65, 732-741.

- Miller, G., Chen, E., and Cole, S.W. (2009b). Health psychology: developing biologically plausible models linking the social world and physical health. *Annu Rev Psychol* 60, 501-524.
- Möller, H.J., Gerhard, L., and Deister, A. (2009). *Duale Reihe Psychiatrie und Psychotherapie* (Georg Thieme Verlag).
- Mossner, R., Mikova, O., Koutsilieri, E., Saoud, M., Ehlis, A.C., Muller, N., Fallgatter, A.J., and Riederer, P. (2007). Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: biological markers in depression. *World J Biol Psychiatry* 8, 141-174.
- Motivala, S.J., Sarfatti, A., Olmos, L., and Irwin, M.R. (2005). Inflammatory markers and sleep disturbance in major depression. *Psychosom Med* 67, 187-194.
- Moylan, S., Maes, M., Wray, N.R., and Berk, M. (2013). The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications. *Mol Psychiatry* 18, 595-606.
- Muller, N., Myint, A.M., and Schwarz, M.J. (2009). The impact of neuroimmune dysregulation on neuroprotection and neurotoxicity in psychiatric disorders--relation to drug treatment. *Dialogues Clin Neurosci* 11, 319-332.
- Muller, N., and Schwarz, M.J. (2006). Neuroimmune-endocrine crosstalk in schizophrenia and mood disorders. *Expert Rev Neurother* 6, 1017-1038.
- Muller, N., and Schwarz, M.J. (2007). The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression. *Mol Psychiatry* 12, 988-1000.
- Myint, A.M., Kim, Y.K., Verkerk, R., Scharpe, S., Steinbusch, H., and Leonard, B. (2007). Kynurenine pathway in major depression: evidence of impaired neuroprotection. *J Affect Disord* 98, 143-151.
- Myint, A.M., Schwarz, M.J., and Muller, N. (2012). The role of the kynurenine metabolism in major depression. *J Neural Transm* 119, 245-251.
- Myint, A.M., Schwarz, M.J., Steinbusch, H.W., and Leonard, B.E. (2009). Neuropsychiatric disorders related to interferon and interleukins treatment. *Metab Brain Dis* 24, 55-68.
- Nickel, M., Cangoez, B., Bachler, E., Muehlbacher, M., Lojewski, N., Mueller-Rabe, N., Mitterlehner, F.O., Leiberich, P., Rother, N., Buschmann, W., *et al.* (2006). Bioenergetic exercises in inpatient treatment of Turkish immigrants with chronic somatoform disorders: a randomized, controlled study. *J Psychosom Res* 61, 507-513.
- Nickel, M., Egger, C., Cangoeza, B., Bachler, E., Muehlbacher, M., Buschmann, W., Lojewskia, N., Mueller-Rabe, N., Mitterlehner, F., Leiberich, P., *et al.* (2007). Bioenergetic exercises in in-patient treatment of Turkish immigrants with chronic somatisation disorders: a randomised, controlled study. *Psychother Psych Med* 57, 97-97.

- Nieman, D.C., Henson, D.A., Austin, M.D., and Brown, V.A. (2005). Immune response to a 30-minute walk. *Med Sci Sports Exerc* 37, 57-62.
- Nieman, D.C., Henson, D.A., Smith, L.L., Utter, A.C., Vinci, D.M., Davis, J.M., Kaminsky, D.E., and Shute, M. (2001). Cytokine changes after a marathon race. *J Appl Physiol* 91, 109-114.
- Nimnuan, C., Rabe-Hesketh, S., Wessely, S., and Hotopf, M. (2001). How many functional somatic syndromes? *J Psychosom Res* 51, 549-557.
- O'Brien, S.M., Fitzgerald, P., Scully, P., Landers, A., Scott, L.V., and Dinan, T.G. (2007). Impact of gender and menstrual cycle phase on plasma cytokine concentrations. *Neuroimmunomodulation* 14, 84-90.
- O'Donovan, G., Blazeovich, A.J., Boreham, C., Cooper, A.R., Crank, H., Ekelund, U., Fox, K.R., Gately, P., Giles-Corti, B., Gill, J.M., *et al.* (2010). The ABC of Physical Activity for Health: a consensus statement from the British Association of Sport and Exercise Sciences. *J Sports Sci* 28, 573-591.
- Oades, R.D., Myint, A.M., Dauvermann, M.R., Schimmelmann, B.G., and Schwarz, M.J. (2010). Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: an exploration of associations of cytokines and kynurenine metabolites with symptoms and attention. *Behav Brain Funct* 6, 32.
- Oxenkrug, G.F. (2007). Genetic and hormonal regulation of tryptophan kynurenine metabolism: implications for vascular cognitive impairment, major depressive disorder, and aging. *Ann N Y Acad Sci* 1122, 35-49.
- Oxenkrug, G.F. (2010). Tryptophan kynurenine metabolism as a common mediator of genetic and environmental impacts in major depressive disorder: the serotonin hypothesis revisited 40 years later. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 47, 56-63.
- Oyama, O., Paltoo, C., and Greengold, J. (2007). Somatoform disorders. *Am Fam Physician* 76, 1333-1338.
- Pedersen, B.K., Steensberg, A., Keller, P., Keller, C., Fischer, C., Hiscock, N., van Hall, G., Plomgaard, P., and Febbraio, M.A. (2003). Muscle-derived interleukin-6: lipolytic, anti-inflammatory and immune regulatory effects. *Pflugers Arch* 446, 9-16.
- Pedrosa G., F., Schwarz, M.J., Muller, N., Nickel, M., Ridout, N., and Schmidmaier, R. (2007). Significant alterations in peripheral blood lymphocyte subsets in patients with somatoform disorder. *Acta Neuropsychiatr* 19, 368-375.
- Pedrosa Gil, F., Bidlingmaier, M., Ridout, N., Scheidt, C.E., Caton, S., Schoechlin, C., and Nickel, M. (2008). The relationship between alexithymia and salivary cortisol levels in somatoform disorders. *Nord J Psychiatry* 62, 366-373.
- Pedrosa Gil, F.P., Schwarz, M.J., Muller, N., Nickel, M., Ridout, N., and Schmidmaier, R. (2007). Significant alterations in peripheral blood lymphocyte subsets in patients with somatoform disorder. *Acta Neuropsychiatr* 19, 368-375.

- Penninx, B.W., Geerlings, S.W., Deeg, D.J., van Eijk, J.T., van Tilburg, W., and Beekman, A.T. (1999). Minor and major depression and the risk of death in older persons. *Arch Gen Psychiatry* 56, 889-895.
- Perneger, T.V. (1998). What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ* 316, 1236-1238.
- Reilly, J.G., McTavish, S.F., and Young, A.H. (1997). Rapid depletion of plasma tryptophan: a review of studies and experimental methodology. *J Psychopharmacol* 11, 381-392.
- Richardson, C.R., Faulkner, G., McDevitt, J., Skrinar, G.S., Hutchinson, D.S., and Piette, J.D. (2005). Integrating physical activity into mental health services for persons with serious mental illness. *Psychiatr Serv* 56, 324-331.
- Riecher-Rössler, A. (2008). Geschlechtsspezifische Aspekte der Depression-Frauenspezifische Aspekte der Depression. *Journal für Gynäkologische Endokrinologie* 2(1), 31-32.
- Riedel, W.J., Klaassen, T., and Schmitt, J.A. (2002). Tryptophan, mood, and cognitive function. *Brain Behav Immun* 16, 581-589.
- Rief, W., and Arolt, V. (2009). KAPITEL 13 - Somatoforme Störungen (ICD-10 F4). In *Therapie psychischer Erkrankungen (Fourth Edition)*, V. Ulrich, and H. Fritz, eds. (Munich: Urban & Fischer), pp. 267-277.
- Rief, W., and Barsky, A.J. (2005). Psychobiological perspectives on somatoform disorders. *Psychoneuroendocrinology* 30, 996-1002.
- Rief, W., Hennings, A., Riemer, S., and Euteneuer, F. (2010). Psychobiological differences between depression and somatization. *J Psychosom Res* 68, 495-502.
- Rief, W., Henningsen, P., and Hiller, W. (2006). Classification of somatoform disorders. *Am J Psychiatry* 163, 746-747; author reply 747-748.
- Rief, W., Hessel, A., and Braehler, E. (2001a). Somatization symptoms and hypochondriacal features in the general population. *Psychosomatic medicine* 63, 595-602.
- Rief, W., and Hiller, W. (2003). A new approach to the assessment of the treatment effects of somatoform disorders. *Psychosomatics* 44, 492-498.
- Rief, W., Hiller, W., and Fichter, M.M. (1997). Somatoform disorders. Diagnostic and therapeutic guidelines for functional somatic complaints. *Nervenheilkunde* 16, 25-29.
- Rief, W., Pilger, F., Ihle, D., Bosmans, E., Egyed, B., and Maes, M. (2001b). Immunological differences between patients with major depression and somatization syndrome. *Psychiatry Res* 105, 165-174.
- Rief, W., Pilger, F., Ihle, D., Verkerk, R., Scharpe, S., and Maes, M. (2004). Psychobiological aspects of somatoform disorders: contributions of monoaminergic transmitter systems. *Neuropsychobiology* 49, 24-29.

- Riemer, S., Maes, M., Christophe, A., and Rief, W. (2010). Lowered omega-3 PUFAs are related to major depression, but not to somatization syndrome. *J Affect Disord* 123, 173-180.
- Rothermundt, M., Arolt, V., Fenker, J., Gutbrodt, H., Peters, M., and Kirchner, H. (2001). Different immune patterns in melancholic and non-melancholic major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 251, 90-97.
- Ruddick, J.P., Evans, A.K., Nutt, D.J., Lightman, S.L., Rook, G.A., and Lowry, C.A. (2006). Tryptophan metabolism in the central nervous system: medical implications. *Expert Rev Mol Med* 8, 1-27.
- Ruhe, H.G., Mason, N.S., and Schene, A.H. (2007). Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry* 12, 331-359.
- Salter, M., and Pogson, C.I. (1985). The role of tryptophan 2,3-dioxygenase in the hormonal control of tryptophan metabolism in isolated rat liver cells. Effects of glucocorticoids and experimental diabetes. *Biochem J* 229, 499-504.
- Schiepers, O.J., Wichers, M.C., and Maes, M. (2005). Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29, 201-217.
- Schmitt, M., Altstötter-Gleich, C., Hinz, A., Maes, J., and Brahler, E. (2006). Norms for the simplified Beck Depression Inventory (BDI-V) in a non-clinical population. *Diagnostica* 52, 51-59.
- Schmitt, M., and Maes, J. (2000). Simplification of the Beck-Depression-Inventory (BDI). *Diagnostica* 46, 38-46.
- Schröder, A., Heider, J., Zaby, A., and Göllner, R. (2012). Cognitive Behavioral Therapy Versus Progressive Muscle Relaxation Training for Multiple Somatoform Symptoms: Results of a Randomized Controlled Trial. *Cogn Ther Res*, 1-11.
- Schulz, P., and Schlotz, W. (1999). Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Streß (TICS): Skalenkonstruktion, teststatistische Überprüfung und Validierung der Skala Arbeitsüberlastung. *Diagnostica* 45, 8-19.
- Sen, S., Duman, R., and Sanacora, G. (2008). Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry* 64, 527-532.
- Shafer, A.B. (2006). Meta-analysis of the factor structures of four depression questionnaires: Beck, CES-D, Hamilton, and Zung. *J Clin Psychol* 62, 123-146.
- Shelton, R.C., and Miller, A.H. (2011). Inflammation in depression: is adiposity a cause? *Dialogues Clin Neurosci* 13, 41-53.
- Shih, R.A., Belmonte, P.L., and Zandi, P.P. (2004). A review of the evidence from family, twin and adoption studies for a genetic contribution to adult psychiatric disorders. *Int Rev Psychiatry* 16, 260-283.

- Su, S., Miller, A.H., Snieder, H., Bremner, J.D., Ritchie, J., Maisano, C., Jones, L., Murrah, N.V., Goldberg, J., and Vaccarino, V. (2009). Common genetic contributions to depressive symptoms and inflammatory markers in middle-aged men: the Twins Heart Study. *Psychosom Med* 71, 152-158.
- Sullivan, P.F., Neale, M.C., and Kendler, K.S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 157, 1552-1562.
- Sutoo, D., and Akiyama, K. (2003). Regulation of brain function by exercise. *Neurobiol Dis* 13, 1-14.
- Systems, R.D. (2008). Product Information: Qantikine HS Human IL-6.
- Ustun, T.B., Ayuso-Mateos, J.L., Chatterji, S., Mathers, C., and Murray, C.J. (2004). Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry* 184, 386-392.
- Vaccarino, A.L., Sills, T.L., Evans, K.R., and Kalali, A.H. (2008). Prevalence and association of somatic symptoms in patients with Major Depressive Disorder. *J Affect Disord* 110, 270-276.
- Valkanova, V., Ebmeier, K.P., and Allan, C.L. (2013). CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord* 150, 736-744.
- van Gool, C.H., Kempen, G.I., Penninx, B.W., Deeg, D.J., Beekman, A.T., and van Eijk, J.T. (2003). Relationship between changes in depressive symptoms and unhealthy lifestyles in late middle aged and older persons: results from the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Age Ageing* 32, 81-87.
- van Melle, J.P., de Jonge, P., Spijkerman, T.A., Tijssen, J.G., Ormel, J., van Veldhuisen, D.J., van den Brink, R.H., and van den Berg, M.P. (2004). Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med* 66, 814-822.
- Walsh, N.P., Gleeson, M., Shephard, R.J., Woods, J.A., Bishop, N.C., Fleshner, M., Green, C., Pedersen, B.K., Hoffman-Goetz, L., Rogers, C.J., *et al.* (2011). Position statement. Part one: Immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev* 17, 6-63.
- Weaver, S.A., Janal, M.N., Aktan, N., Ottenweller, J.E., and Natelson, B.H. (2010). Sex differences in plasma prolactin response to tryptophan in chronic fatigue syndrome patients with and without comorbid fibromyalgia. *J Womens Health (Larchmt)* 19, 951-958.
- Weber, A., Hörmann, G., and Köllner, V. (2006). Psychische und Verhaltensstörungen- die Epidemie des 21. Jahrhunderts. *Deutsches Ärzteblatt Jahrgang* 103, Heft 13.
- Wessely, S., Nimnuan, C., and Sharpe, M. (1999). Functional somatic syndromes: one or many? *Lancet* 354, 936-939.

- Wichers, M.C., Koek, G.H., Robaey, G., Verkerk, R., Scharpe, S., and Maes, M. (2005). IDO and interferon-alpha-induced depressive symptoms: a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity. *Mol Psychiatry* 10, 538-544.
- Wittchen, H.U., Zaudig, M., and Fydrich, T. (1997a). Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV, Hogrefe, ed. (Göttingen).
- Wittchen, H.U., Zaudig, M., and Fydrich, T. (1997b). Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID-I, SKID-II). (Weinheim: Beltz).

10 **Eidesstattliche Versicherung**

Eidesstattliche Versicherung

Selberdinger, Verena (Beatrice)

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Einfluss von körperlicher Aktivität und Schonverhalten auf den Tryptophanstoffwechsel bei Patienten mit Depression oder somatoformer Störung

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München 17.06.1014

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

Eidesstattliche Versicherung

Stand: 31.01.2013